

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 49 671.8

Anmeldetag: 24. Oktober 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
65929 Frankfurt/DE

Bezeichnung: Stickstoff substituierte Hexahydro-pyrazino
[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als
Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 9. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoiß

Beschreibung

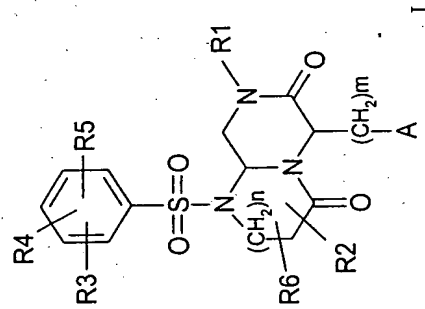
5 Stickstoff substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Adipositas geeignet sind.

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20 worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R1)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl,

S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

5

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10

R1 R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus, wobei die Alkylengruppen mit F substituiert sein könne;

15

R8, R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

R2

NH₂, NO₂, N(R13)(R14), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R12, NR11-SO₂-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C₁-C₆-Alkyl)N'(C₁-C₆-Alkyl));

25

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Aryl, O-Aryl (C₁-C₆)-Alkyl;

30

C₆-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

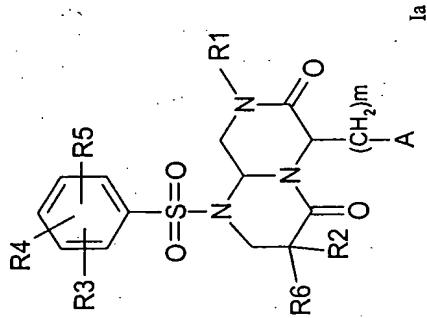
R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

10

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I der folgenden Struktur Ia

15



Ia

worin bedeuten

20

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN,

(C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₁₅)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

5 R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclyl;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkylen-R9, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, Alkylen-R9, (C₁-C₄)-Alkyl)-Heterocyclyl;

15

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

R2 NH₂, NO₂, N(R₁₃)(R₁₄), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R₁₂, NR₁₁-SO₂-R₁₂, N(CO)R₁₁, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclyl, wobei der Heterocyclyl über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR₁₁, N(C₁-C₆-Alkyl)N'(C₁-C₄-Alkyl));

25

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Aryl, O-Aryl (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

30

R6	H, F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₄)-Alkoxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl, S-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₂ -C ₆)-Alkenyl, (C ₃ -C ₈)-Cycloalkyl, O-(C ₃ -C ₈)-Cycloalkyl, (C ₃ -C ₈)-Cycloalkenyl, O-(C ₃ -C ₈)-Cycloalkenyl, (C ₂ -C ₆)-Alkyl, Aryl, O-Aryl, (C ₁ -C ₈)-Alkylen-Aryl, O-(C ₁ -C ₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C ₁ -C ₆)-Alkyl) ₂ , SO ₂ -CH ₃ , COOH, COO-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, CO-N((C ₁ -C ₆)-Alkyl) ₂ ;	R8, R9	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , Aryl, Heterocyclus, (C ₃ -C ₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, NH ₂ , CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO ₂ -CH ₃ , COOH, COO-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, CONH ₂ ;
5		5	
	sowie deren physiologisch verträglichen Salze.	R2	NH ₂ , NO ₂ , N(R13)(R14), NH-SO ₂ -CH ₃ , NH-SO ₂ -R12, NR11-SO ₂ -R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C ₁ -C ₆ -Alkyl)N ⁺ (C ₁ -C ₄ -Alkyl) ₃ ;
10		10	
	Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia,	R3	H
	worin bedeuten		
15	A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ , CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, S-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, N(R15)CO(C ₁ -C ₆)-Alkyl oder COO-(C ₁ -C ₆)-Alkyl;	15 R4, R5	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF ₃ , OCF ₃ , O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkyl;
20		R6	H;
	R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Heterocyclus;	20	sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
m	1;		Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia,
25	R8, (C ₁ -C ₆)-Alkylen-R8, (C ₂ -C ₆)-Alkenylen-R9, (SO ₂)-R8, (SO ₂)-(C ₁ -C ₆)-Alkylen-R8, (SO ₂)-(C ₂ -C ₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C ₁ -C ₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C ₂ -C ₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH-(C ₁ -C ₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C ₂ -C ₆)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C ₁ -C ₆)-Alkylen-R8, COO-(C ₂ -C ₆)-Alkenylen-R9, Alkylen-R9, (C ₁ -C ₄ -Alkyl)-Heterocyclus;	25	worin bedeuten
30		A	Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ , CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, S-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, N(R15)CO(C ₁ -C ₆)-Alkyl oder COO-(C ₁ -C ₆)-Alkyl;
		30	

m I;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-R8;

5

R8, R9 unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, CF₃;

R2 NH₂, NO₂, CN, N(R13)(R14), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R12, NR11-SO₂-

R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der

Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C₁-C₆-Alkyl)N⁺(C₁-C₄-Alkyl)₃;

10

R3 H

15 R4 F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

20

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel CON(R1)(R12), so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

25

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

30

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkylreste in den Substituenten A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

5 Unter dem Begriff "Aryl" wird eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter Heterocyclus bzw. Heterocyclischer Rest werden Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus bzw. der Heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

10

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuelidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Decahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyrindiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidiny, Pteridiny, Purynyl, Pyranyl, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridoxazole, Pyridoimidazole, Pyridoimidazyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadiaziny, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthylenyl.

30

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkyl, O-(C₁-C₆)Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂NH(C₁-C₆)Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)Alkyl,

15 S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)Alkyl, N[(C₁-C₆)Alkyl]₂, NH(C₁-C₇)Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert

20 sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N[(C₁-C₆)Alkyl]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird

30

in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

5 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

10 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

15 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

25 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

30 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der

Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor.

Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Trägern und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte

Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehene Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugtieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter

Abmagerungsmittel/Appetitizier genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettpolys und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettpolys des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Adipositas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als Melanocortin-Rezeptor Agonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Krebs, Arthritis, Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen, Akne, Pigmentierung der Haut, des metabolischen Syndroms, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten, Psoriasis, Mykosen, neurodegenerativer Krankheiten und Alzheimer-Krankheit.

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen

verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

- 5 Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione,

- 10 Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo

Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor

Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese

und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase,

- 15 Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des

Cholesterolltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption

oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen,

- 20 die die Nahrungsmittelinnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

- 25 Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Glizlazid verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Thiazolidindion wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon,

- 5 Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose

- 10 verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal

der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Glizlazid

oder Repaglinid.

- 15 Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

Kombination mit einem antihyperlipidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen

Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil,

Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol,

Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

- 20 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in

Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und

Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und

Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 25 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

- Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MCH-Antagonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Antagonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β -Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, MAO-Hemmer, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin-Agonisten, Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren, hCNTF-Mimetika oder TR- β -Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadiposum Leptin oder modifiziertes Leptin.

- 15 Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadiposum Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder

- 25 mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol,

- Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Ramipril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gemaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den 10 Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

- Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In 15 Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
5	50	5 / 2,4	5 / 3,40	31
9	50	5 / 2,06	5 / 3,86	47

Aus der Tabelle ist anzulesen, dass die Verbindungen der Formel I eine gute anorektische

5 Wirkung zeigen und damit sehr gut als Antiadiposium geeignet sind.

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

10 Allgemeine Verfahren

Die bei der Synthese verwendeten Ausgangsmaterialien wurden von Chemikalienlieferanten wie Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster und anderen Firmen bezogen.

15

Bei der Synthese wurden die funktionellen Gruppen der verwendeten Aminosäurederivate zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei den Kopplungsschritten durch Schutzgruppen

geschützt. Beispiele für geeignete Schutzgruppen und ihre Verwendung sind in The Peptides, supra, 1981 und in Bd. 9, Udenfriend und Meienhofer (Hrsg.) 1987 beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

5 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kamen allgemeine Methoden der Festphasensynthese zur Anwendung. Solche Methoden werden zum Beispiel von Steward und Young in Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman & Co., San Francisco 1969) beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

10 Wenn nicht anders angegeben, wurden die Verbindungen mit TentaGel HL12019 Resin (Rapp Polymere, Tübingen) synthetisiert. Dieses handelsübliche Polymer enthält einen Bromacetal-Linker. Diese Art der Kopplung kann durch das von Vojtkovsky, T. et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 3162-3163, und Patek, M., Vortrag bei Combinatorial Chemistry 2000, London, 11. - 14. 7. 2000 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) 15 beschriebene Verfahren in alle Arten von Hydroxy-TentaGel eingebaut werden.

Im ersten Syntheseschritt (allgemeines Syntheseschema, siehe Schema 1) wurde Amin in DMSO zum Austausch von Brom in der Bromacetalbindung bei einer hohen Temperatur verwendet. An das dabei entstehende sekundäre Amin auf dem Polymer wurde Fmoc-

20 geschützte Aminosäure gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mittels DIC/HOAt oder HATU/DIEA, gewöhnlich in DMF. Die Kopplung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur (RT) oder 4 - 5 Stunden lang bei 55°C durchgeführt. Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe erfolgte mit 50 % Piperidin in DMF (5 + 15 Minuten). Zur Bestimmung der Substitution kann die Menge freigesetztes Fmoc aus der Absorbanz der

25 Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers entsprechend der Beschreibung in Krchnak, V. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 53 (1988) 2542 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) ermittelt werden.

30 Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit Fmoc-beta-alanin (oder Fmoc-alpha-aminosäure oder substituierter Beta-Aminosäure) gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mit N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) in Anwesenheit von HOBT,

gewöhnlich in DMF. Die Vollständigkeit der Kopplung wurde durch den Ninhydrintest überwacht.

- Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe wurde 5 + 15 Minuten lang mit 50 % Piperidin in DMF durchgeführt. Die Menge freigesetztes Fmoc wurde aus der Absorbanz der Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers ermittelt.
- Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit bis zu 2 Äquivalenten eines geeigneten Sulfonylchlorid/DIEA in DCM oder Acetonitril sulfonyliert.

Die Vollständigkeit der Sulfonylierung wurde durch den Ninhydrintest überwacht.

- Nach Abschluß des Zusammenbaus des Vorläufers der linearen Verbindung auf dem Polymer wurde die Feststoffphase nacheinander mit DMF und DCM oder THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

- Die zyklative Abspaltung der angestrebten Verbindung erfolgte mit Ameisensäure 18 - 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, 6 Stunden lang bei 50°C oder durch Kombination der beiden Bedingungen. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM oder Ameisensäure gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde in die Ameisensäure-Lösung eingebracht. Die Lösung wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril gelöst und gefriergetrocknet.

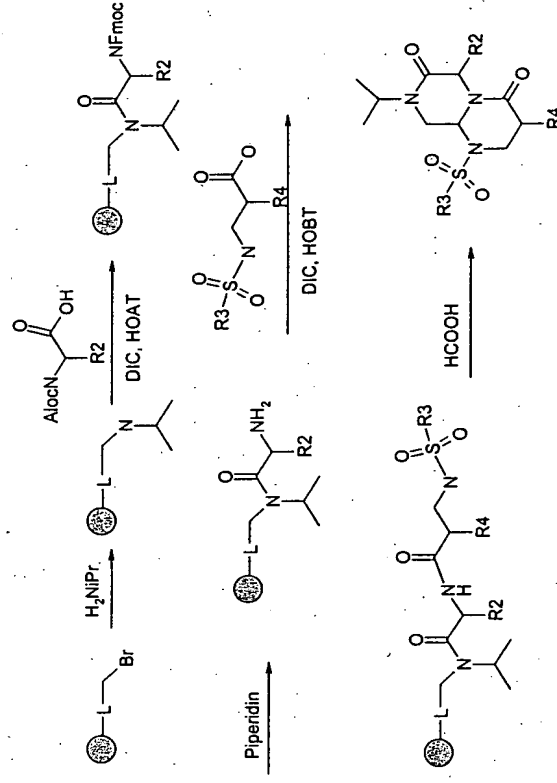
- Die getrocknete Verbindung wurde durch HPLC mit einem geeigneten Gradienten von 0,1 % TFA in Wasser und Acetonitril (ACN) gereinigt. Nach dem Auffangen des Peaks, der das angestrebte synthetische Produkt enthält, wurde die Lösung der Verbindung gefriergetrocknet. Zur Bestätigung, daß die richtige Verbindung synthetisiert worden war, wurde die Verbindung einer qualitativen Bestimmung mit Elektrospray-Massenspektrum (LC/MS) und/oder einer NMR-Analyse unterzogen.

Zur Analyse mittels HPLC wurde eine Probe der Verbindung mit dem HPLC-System der Firma Beckman (bestehend aus dem Lösungsmittelzuführungssystem 126, dem

programmierbaren Detektormodul 166 und dem Autosampler 507e und gesteuert mit Datenstation mit Gold Nouveau-Software) mit einer YMC ODS-AM 4,6 x 250 mm-Säule (S-5

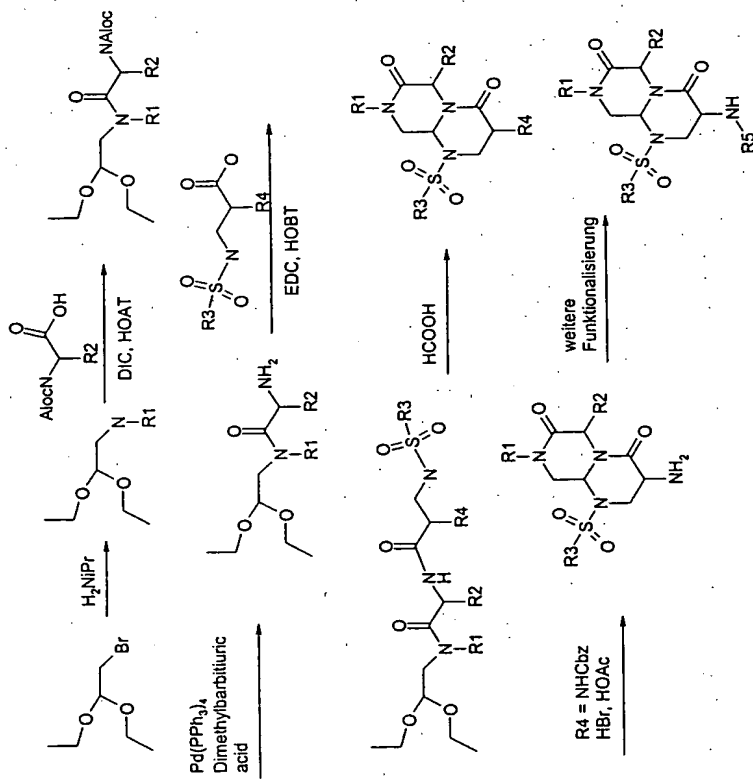
- (5 µm), YMC, Inc. Wilmington, NC, USA) bei 230 nm analysiert. Bei dieser Einstellung wurde eine Durchlaufgeschwindigkeit von 1 mL/min und ein Gradient aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel verwendet.

Schema 1:



- Die Verbindungen können in Analogie zur beschriebenen Synthese am Harz auch in Lösung durchgeführt werden. (Schema 2). Anstatt des funktionalisierten Harzes wird in der ersten Stufe 2-Brom-1,1-dithioethan mit einem primären Amin zur Reaktion gebracht.

Schema 2:



Die Cyclisierung verläuft unter sauren Bedingungen und die Abspaltung der Benzoyloxycarbonyl (Cbz)-gruppe wird mittels HBr in Eisessig vorgenommen. Anschließend Funktionalisierung verläuft analog, wie oben beschrieben.

5

Zur Reinigung des Produkts wurde eine Probe der gefriergetrockneten Rohsubstanz in einem Gemisch aus 0,1%iger wäßriger TFA mit 10 - 50 % Acetonitril oder in Essigsäure gelöst. Die Lösung der Verbindung wurde gewöhnlich durch eine Spritze filtriert, die mit einem 0,45-µm-Filter ACRODISC 13 CR PTFE (Gelman Sciences; Ann Arbor, MI, USA) verbunden war. Ein entsprechendes Volumen der filtrierten Lösung der Verbindung wurde in eine halpräparative C 18-Säule (YMC ODS-AM, S-5 (5 µm), 20 x 150 mm, YMC, Inc., Wilmington, NC, USA) eingespritzt. Die Durchlaufgeschwindigkeit eines Gradienten aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel wurde mittels des SYSTEM GOLD HPLC der Firma Beckman (System Gold, programmierbares Lösungsmittelmodul 126 und programmierbares Detektormodul 166, gesteuert mit

10

SYSTEM GOLD-Software) aufrechterhalten. Die Elution der Verbindung wurde mittels UV-Detektion bei 230 oder 280 nm überwacht. Nach Identifizierung des Peaks der zu synthetisierenden Verbindung mit LC/MS wurde die Verbindung aufgefangen, gefriergetrocknet und einer biologischen Prüfung unterzogen.

20

Nach der Reinigung wurden Verbindungen mit basischen Gruppen als Trifluoracetate gewonnen. Hydrochloride dieser Verbindungen lassen sich durch Behandlung des Trifluoracetats der Verbindung mit einem Überschuß an HCl/Dioxan leicht darstellen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Hydrochlorid der Verbindung mit Diethylether ausgefällt und durch Filtrieren isoliert.

25

Das erhaltene Produkt wird mit der Aminosäure analog zur Festphasensynthese umgesetzt.

5 Als Aminoschutzgruppe der Aminosäure kann anstatt der FMOC die

Allyloxycarbonylschutzgruppe (Aloc) verwendet werden, die nach literaturbekannten

Methoden eingeführt (Aloc-Cl, Triethylamin) und abgespalten ($\text{Pd(PPh}_3)_4$,

Dimethylbarbitursäure) wird.

10 Die Aminocarbonsäure mit dem Rest R4 wird in Anwesenheit von Triethylamin mit dem

Sulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht. Die freie Carbonsäure wird nach der

Carbodiimidmethode (EDC, HOBT) oder unter Verwendung von Uroniumsalzen (HATU,

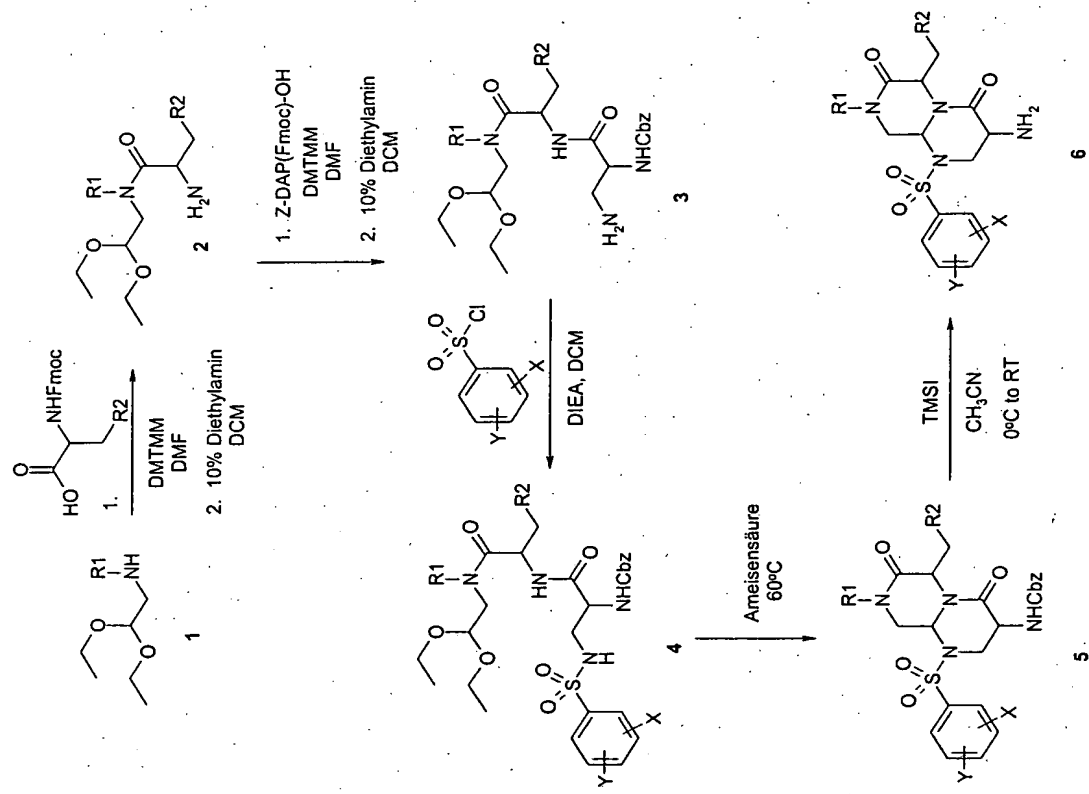
HOAt) mit dem freien Amin, das durch Abspaltung der Alocgruppe erhalten wurde,

gekoppelt.

LC/MS erfolgte mit PE Sciex API 150EX und Sciex MassChrom-Software, ausgestattet mit einem Liquid Handler Gilson 215, zwei Flüssigkeitsmodulen Shimadzu LC-10AD, einem Detektor Shimadzu SPD-10A, einer Säule Keystone Betasil C-18 (2 x 30 mm, 3 µm, Durchlaufgeschwindigkeit des Acetonitril-/Wasser-/0,1 %TFA-Gradienten 0,7 mL/min) im ES+-Modus.

Bei der NMR-Analyse wurden die Proben in DMSO-d₆ (Aldrich) mit einem Avance DPX 300 der Firma Bruker gemessen.

Schema 3:



Die in Schema 3 gezeigte Synthese wurde in Analogie zu der anderen Lösungssynthese durchgeführt. Dabei wurden die Amidknüpfungen jeweils mit DMTMM als Kupplungsreagenz durchgeführt. Außerdem wurde wie in der Festphasenchemie Fmoc als Schutzgruppe eingesetzt, die mit Diethylamin wieder abgespalten wurde. Das Sulfonamid wurde nicht bereits bei der zweiten Amidknüpfung mit eingeführt, sondern nach dieser

unter Verwendung von Diethylamin als Base gebildet. Die Abspaltung der Cbz-Gruppe erfolgte mit TMSI in Acetonitril. Alle weiteren Funktionalisierungen wurden analog wie oben beschrieben durchgeführt.

Die bei den Synthesen verwendeten Reagenzien und Bausteine stammen von

- 5 verschiedenen Lieferanten wie Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster, Rapp Polymere usw.

Sofern nichts anderes angegeben ist, kamen bei den chemischen Analysen folgende

Methoden zur Anwendung:

Flüssigkeitschromatographische/massenspektrometrische Analyse (LC/MS): Agilent 1100

- 10 LC mit Massenspektrometer-Detektor. Verwendet wurden: Waters (YMC) Combiscreen

Pro C18 4,6 x 33,5 μ , 120 A, 3 Minuten lang mit 10 % Acetonitril (0,1 %

Trifluoressigsäure) und 90 % Wasser (0,1 % Trifluoressigsäure) bis 0 % Acetonitril (0,1 %

Trifluoressigsäure) und 100 % Wasser (0,1 % Trifluoressigsäure). 1-minütige

Durchlaufzeit und anschließend 1-minütige Äquilibration zu den Ausgangsbedingungen.

- 15 Elektrospray-Massenspektrometrie, positiver Modus (wenn nicht anders angegeben).

Präparative LC: Halbpräparative Flüssigkeitschromatogramme wurden mit einem Gilson

215 Liquid Handler aufgezzeichnet, einem für Analysen und halbpräparative Verfahren

geeigneten Gerät. Mobile Phase: Wasser (0,1 % TFA) und Acetonitril (0,1 % TFA). Die

Proben wurden zunächst mit analytischen Methoden untersucht. Danach kam ein

- 20 entsprechendes halbpräparatives Verfahren zur Anwendung. 5 % bis 100 % Acetonitril, 12

Minuten (wenn nicht anders angegeben). Zur Anwendung kamen Waters (YMC)

Combiscreen-Säulen zur Analyse, 4,6 x 50 pro C18, 5 μ , 120 A. Halbpräparative Säulen

Waters Combiscreen 20 x 50,5 μ , 120 A.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden mit 0,25 mm dicken, glasverstärkten

- 25 Kieselgelplatten 60F-254 aufgezzeichnet.

Flash-Chromatographie: Dieses Verfahren wurde nach der von Still, W. C., Kahn, M. und

Mitra, A. in J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 beschriebenen Methode durchgeführt oder an

die im Handel erhältlichen Systeme wie Biotage Horizon, Isco Opx oder Companion

angepaßt. Dabei kamen die in den Versuchsbeispielen angegebenen Lösungsmittelsysteme

- 30 zum Einsatz.

Mikrowellensynthese: Sofern nichts anderes angegeben ist, wurden die Mikrowellenreaktionen im Personal Chemistry Creator, Optimizer oder im Synthesizer durchgeführt.

- 5 Alle berechneten Massen werden monoisotop angegeben.

Abkürzungen

Wenn nicht anders angegeben, haben die Abkürzungen in den nachstehenden Beispielen folgende Bedeutung:

ACN = Acetonitril

Aloc = Allyloxycarbonyl

DIC = Diisopropylcarbodiimid

EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid

- 15 FMOC = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

DCE = 1,2-Dichlorethan

DEA = Diethylamin

DIEA = Diisopropylethylamin

NaBH₃CN = Natriumcyanoborhydrid

- 20 DMAP = N,N'-Dimethylaminopyridin

DMF = N,N-Dimethylformamid

THF = Tetrahydrofuran

DIC = Diisopropylcarbodiimid

DMSO = Dimethylsulfoxid

- 25 DCM = Dichlormethan (auch als Methylenchlorid bezeichnet)

DMTMM = 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chlorid

HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol

HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

HATU = Dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylendimethyl-

- 30 ammoniumhexafluorophosphat

EtOAc = Ethylacetat

HOAc = Essigsäure

Et_3N = Triethylamin

HCl = Salzsäure

HBr = Bromwasserstoffsäure

HPLC = Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

5 TEA = Triethylamin

TMSI = Trimethylsilyliodid

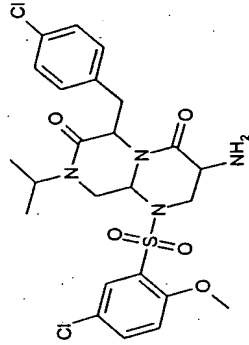
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Beispiel 1

3-Amino-6-(4-chlor-benzy)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5

Struktur:



0,35 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, $S = 0,5 \text{ mmol/g}$, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

10

Fmoc-(S)-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die

Endkonzentration betrug $0,2 - 0,3 \text{ M}$. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

15

Z-Dap(Fmoc) (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. $0,2 \text{ M}$) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

20

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: $0,1 - 0,15 \text{ M}$) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

25

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 mL Ameisensäure versetzt, bei Raumtemperatur 16 Stunden lang und bei 50 - 55 °C 6 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 5 mL 37 % HBr/HOAc behandelt und im Vakuum verdampft. Das Hydrobromid des Produkts wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 554,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 555,3.

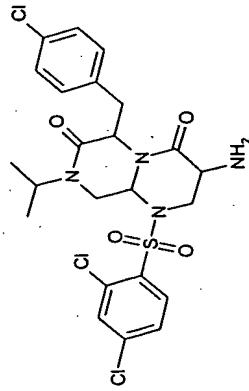
10

Beispiel 2

3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15

Struktur:



0,7 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

20

Fmoc-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

25

Cbz-Dap(Fmoc) (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBT (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

5 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

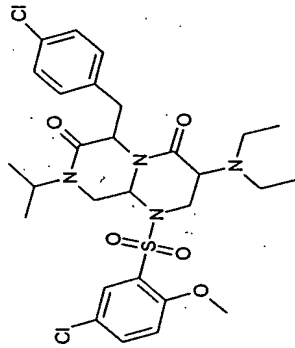
10 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 15 mL Ameisensäure versetzt, bei Raumtemperatur 16 Stunden lang und bei 50 - 55°C 6 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 10 mL 37 % HBr/HOAc behandelt und im Vakuum verdampft. Das Hydrobromid des Produkts wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 559,3.

20

Beispiel 3

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-3-diethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



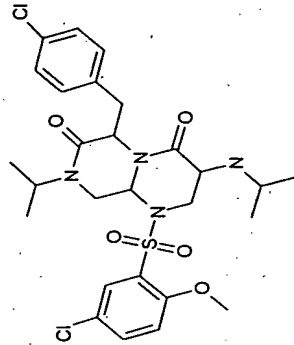
50 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1) wurden in 3 mL

10 Methanol gelöst und mit 100 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 100 µl Acetaldehyd und 1 mL 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et₃N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und 15 gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 610,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611,4.

20 **Beispiel 4**

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



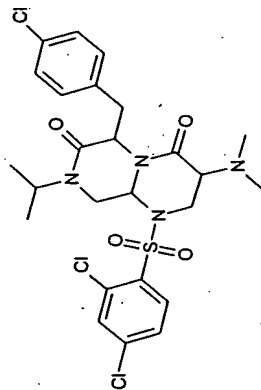
50 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1) wurden in 5 mL Methanol gelöst und mit 200 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 400 µl Aceton und 1 mL 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et₃N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 596,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 597,3.

10

Beispiel 5

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



200 mg 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in

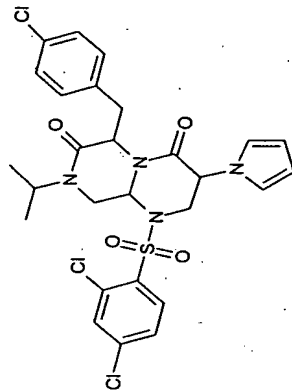
- 10 15 mL Methanol gelöst und mit 600 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 0,5 mL 37 %iges, wäßriges Formaldehyd und 3 mL 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et₃N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 586,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 587,3.

20

Beispiel 6

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrryl-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:

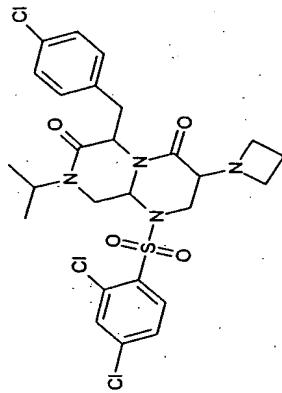


- 64 mg 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 1 mL Wasser suspendiert und mit 1 mL DCE versetzt. Dieses Gemisch wurde mit 2 Äquivalenten 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Die DCE-Phase wurde entfernt und die wässrige Phase wurde zweimal mit DCE extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 608,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 609,4.

Beispiel 7

3-Azetidin-1-yl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 1 mL Wasser suspendiert und mit 2 mL 1-Butanol versetzt. Diesem Gemisch wurden 1 mMol Kaliumcarbonat und 200 µl 1,3-Dibrompropan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei 90°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 %

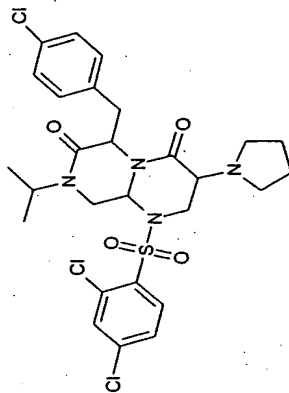
Et₃N/Ethylacetat suspendiert, filtriert und verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 598,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 599,3.

15

Beispiel 8

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 1 mL Wasser suspendiert und mit 2 mL 1-Butanol versetzt. Diesem Gemisch wurden 1 mMol Kaliumcarbonat und 200 µl 1,4-Dibrombutan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei 90°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 %

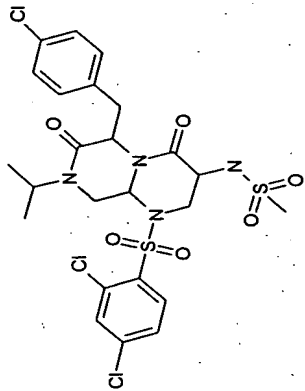
Et₃N/Ethylacetat suspendiert, filtriert und verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 612,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 613,4.

15

Beispiel 9

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

5 Struktur:



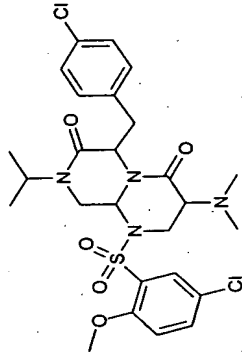
64 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 3 mL DCM gelöst.

- 10 Der Lösung wurden 0,5 mMol Triethylamin und 1,5 Äquivalente Methansulfonylchlorid zugesetzt. Nach 2 Stunden wurden 0,5 mL Dimethylamin in THF zugegeben, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 636,04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 637,4.

Beispiel 10

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:

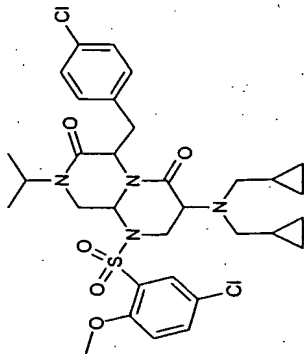


- 10 Die Verbindung in Beispiel 10 wurde nach dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1), synthetisiert. MG = 582,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 583,3.

Beispiel 11

3-(Bis-cyclopropylmethyl-amino)-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



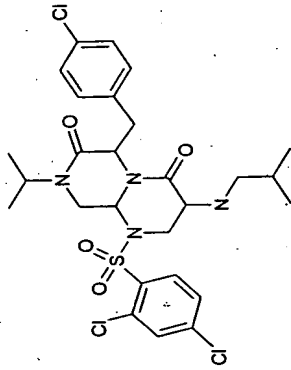
Die Verbindung in Beispiel 11 wurde nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 10 Äquivalenten Cyclopropancarboxaldehyd synthetisiert.

MG = 662,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 663,4.

Beispiel 12

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-isobutylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



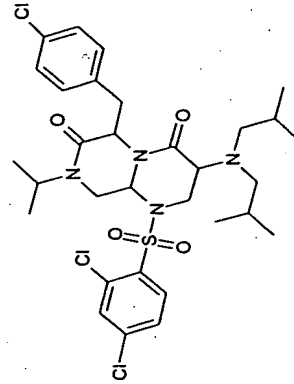
Die Verbindung in Beispiel 12 wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 4 Äquivalenten Isobutyraldehyd synthetisiert.

MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 615,4.

Beispiel 13

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-diisobutylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



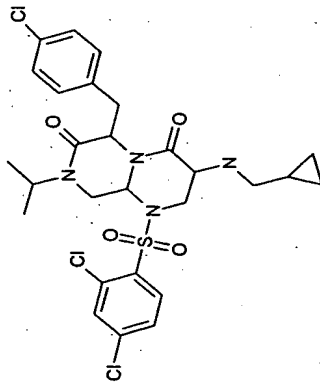
Die Verbindung in Beispiel 13 wurde nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 20 Äquivalenten Isobutyraldehyd synthetisiert.
MG = 670,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 671,3.

5

Beispiel 14

6-(4-Chlor-benzyl)-3-(cyclopropylmethyl-amino)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 14 wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 5 Äquivalenten Cyclopropylcarboxaldehyd synthetisiert.

15

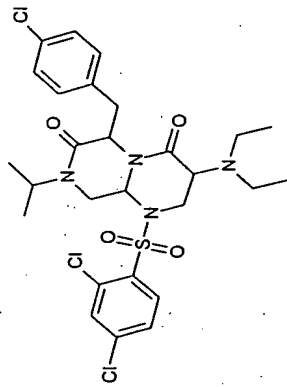
MG = 612,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 613,4.

Beispiel 15

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-diethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 15 wurde nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 2) synthetisiert.
MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 615,3.

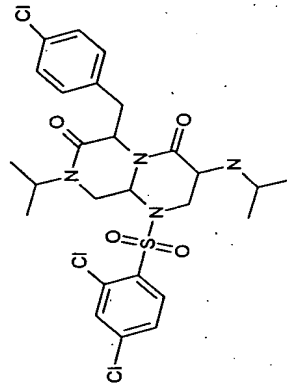
5

Beispiel 16

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10

Struktur:



15

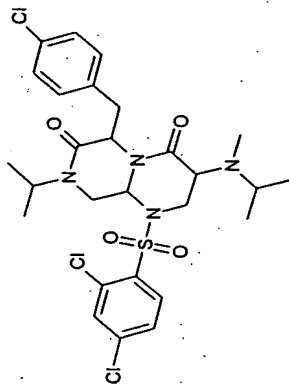
Die Verbindung in Beispiel 16 wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 7), synthetisiert.
MG = 600,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 601,3.

Beispiel 17

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(isopropyl-methyl-amino)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 17 wurde nach dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 16), synthetisiert. MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 615,4.

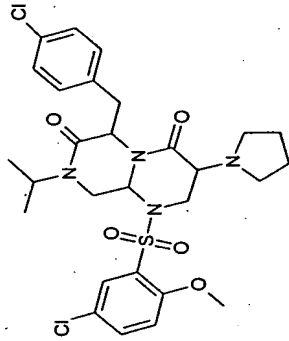
10

Beispiel 18

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5

Struktur:



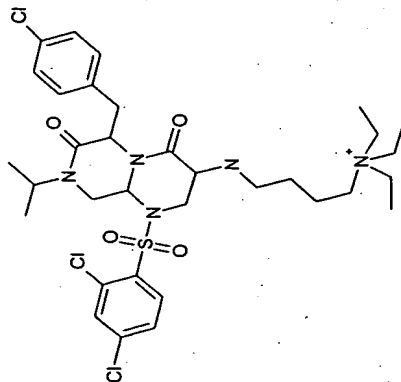
Die Verbindung in Beispiel 18 wurde nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 3-Amino-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1), synthetisiert. MG = 608,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 609,4.

10

Beispiel 19

{4-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylamino]-butyl}-triethyl-ammonium

5 Struktur:

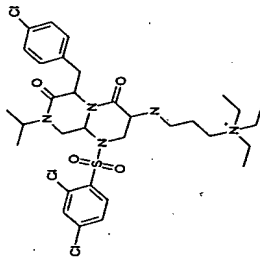


32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) in 1mL Dichlorethan wurden mit 200 µl Triethylamin und 100 µl 1,4-Dibrombutan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden lang bei 60 °C aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Das reine Titelverbindungs-Trifluoracetat wurde nach Reinigung des Filtrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung.
MG = 714,24 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M): 714,4.

Beispiel 20

{3-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylamino]-propyl}-triethyl-ammonium

5 Struktur:

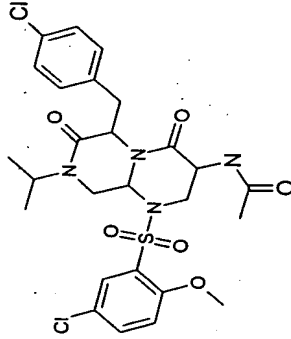


32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) in 1mL Dichlorethan wurden mit 200 µl Triethylamin und 100 µl 1,3-Dibrompropan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden lang bei 60°C aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Das reine Titelverbindungs-Trifluoracetat wurde nach Reinigung des Filtrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung.
MG = 700,23 (berechnet, monoisotop); Messwert: 700,4.

Beispiel 21

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

5 Struktur:



a) 2-Allyloxycarbonylamino-3-(4-chlor-phenyl)-propionsäure
Ausgehend von 10 g 4-Chlorphenylalanin und 8 mL Chlorameisensäureallylester wird das Produkt nach literaturbekannten Vorschriften (Et_3N , Methanol) erhalten.
MG = 283.71 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($\text{M}+\text{H}^+$): 284.1.

b) (2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 5.7 g 2-Allyloxycarbonylamino-3-(4-chlor-phenyl)-propionsäure, 3.5 g (2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-amin, 6.8 g HOAc in 30 mL DMF wird 7.8 mL DIC getropft und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und über Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3 gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 440.97 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($\text{M}+\text{H}^+$): 441.15

c) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid
Zu einer Lösung aus 13.2 g (2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-allylcarbammat, 18.9 g Dimethylbarbitursäure in 140 mL Methylenchlorid wird unter Argonschutzgasatmosphäre 10 mg

Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und über Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent Methylenchlorid, 1% Et_3N , 0-10% Methanol) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 356.90 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}+\text{H}^+$): 311.10

d) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Zu einer Lösung von 2.3 g 3-Amino-2-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure in 20 mL 1N NaOH-Lösung wird eine Lösung aus 3.8 g 5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonylchlorid in 5 mL Dioxan getropft. Unter pH-Kontrolle ($\text{pH} > 7$) läßt man 12 h rühren, senkt den pH unter 7 durch Zugabe von Zitronensäure und extrahiert die Reaktionslösung anschließend mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Produkt mit MG = 442.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($\text{M}+\text{H}^+$): 442.95

e) (2-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-1-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Zu einer Lösung aus 124 mg 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure in 1 mL DMF werden 52 mg EDC, 45 mg HOBt und 100 μL N-Ethylmorpholin gegeben. Dazu tropft man eine Lösung aus 100 mg 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid in 1 mL DMF und läßt 12 h rühren. Die Reaktionslösung wird filtriert mit Essigsäureethylester versetzt und anschließend mit 5% wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit Chromabond XTR wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 %

Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 \rightarrow 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 780.24 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}+\text{H}^+$): 735.1

f) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 218 mg (2-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)amino)-1-(2-(4-chlor-phenyl)-1-(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-ethylcarbaminsäurebenzylester in 3 mL Ameisensäure wird 12 h bei Raumtemperatur und anschließend 5 h bei 55°C gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 688,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 689,41

g) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Eine Lösung aus 79 mg [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 2 mL einer 33% Lösung aus HBr in Eisessig wird 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumcarbonat getrocknet unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 554,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 555,12

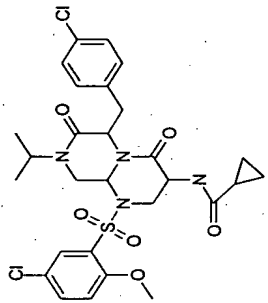
h) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Eine Lösung aus 7 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 2,4 µl Essigsäureanhydrid, 0,5 mg DMAP in 1,5 mL Pyridin wird 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt und durch Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Methylenchlorid mit einem Gradient von 0 – 10% Methanol gereinigt.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 597,13

Beispiel 22

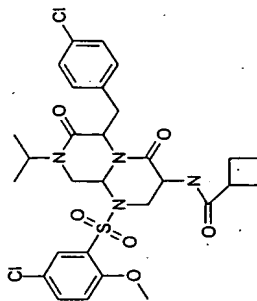
5 Cyclopropan-carbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Zu einer Lösung von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (56 mg, 0.10 mmol) in 1 mL Dichlormethan und 26 mg (0.20 mmol) Diisopropylethylamin werden 11 mg (0.105 mmol) Cyclopropan-carbonylchlorid gegeben. Nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung chromatographisch an 1 g Kieselgel (Eluent EtOAc/DCM; Gradient 0-20%) gereinigt. Es werden 42 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW = 622 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)⁺ = 623,10

Beispiel 23

Cyclobutan-carbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von

Cyclopentancarbonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636,16
(berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 637,11

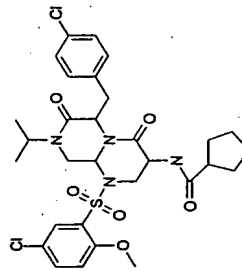
5

Beispiel 24

Cyclopentancarbonylchlorid. [6-(4-chlor-benzyl)-1-((5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-amid

Struktur:

10



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von

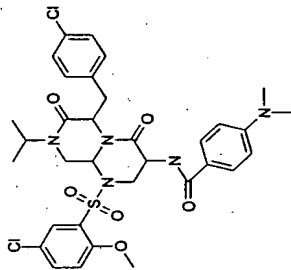
Cyclopentancarbonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 650,17
(berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 651,12

15

Beispiel 25

4-Dimethylamino -[6-(4-Chlor-benzyl)-1-((5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-benzamid

Struktur:



5

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von

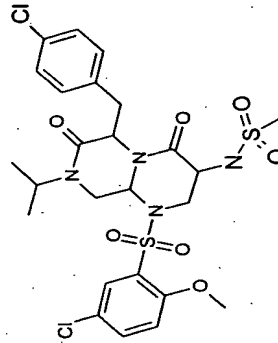
4-Dimethylaminobenzoylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 701,18
(berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 702,12

10 Beispiel 26

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-((5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-methansulfonamid

Struktur:

15

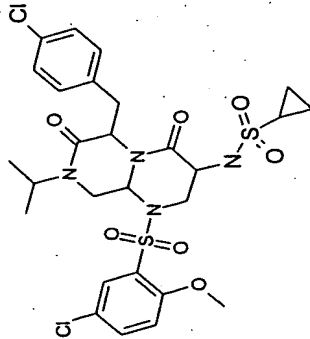


- Zu einer Lösung aus 5 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 1 mL Methylchlorid und 3 μ l Et₃N wird bei 0°C 1.8 μ l Mesylchlorid getropft. Es wird 2 h gerührt und anschließend mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält als Rückstand das gewünschte Produkt mit MG = 632,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 633,10

Beispiel 27

- 10 N- [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-cyclopropane-sulfonamid

Struktur:



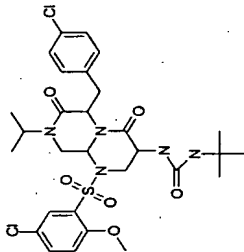
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 26 unter Verwendung von

- 15 Cyclopropane-sulfonchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 658,11 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 659,10

Beispiel 28

- 1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

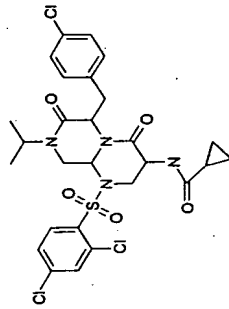
Struktur:



- Eine Lösung aus 30 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion und 7,6 μ l Et₃N in 500 μ l Dioxan wird mit 5,4 mg tert-Butylisocyanat versetzt. Die Lösung wird über auf 50 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über HPLC (Waters-XterraTM MS C18, 5 μ m, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 \rightarrow 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 653,18 (berechnet, monoisotop). Meßwert (M+H)⁺: 654,13

Beispiel 29

Struktur:



Methode A:

- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,4-Dichlor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 446,01 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H-CO₂)⁺: 403,00.

- 5 b) N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784,186 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M-CO₂+H)⁺: 741,10

- 10 c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 693,05

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 559,10

- e) Cyclopropanecarbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Eine Lösung von 15 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 3,2 mg Cyclopropanecarbonsäure in 110 µl DMF wird auf 0°C gekühlt und mit 11,2 mg HATU, 4,1 mg HOAt und 11,6 µl Et₃N versetzt. Die Lösung wird 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend 4 h bei

30 Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließend wird der

Rückstand in Essigester und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über HPLC (Waters-XterraTM MS C18, 5 µm, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 627,13

Methode B

- a) {2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Zu einer Lösung von 505 mg (1.2 mmol) N-Fmoc-4-Cl-Phe-OH in 2 mL DMF werden 210 mg (1.2 mmol) (2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-amine und 376 mg (1.20 mmol)

DMTMM gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird sie mit 40 mL Diethylether extrahiert und mit 10 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird chromatographisch an 10g SiO₂ (Eluent DCM gefolgt von 20% EtOAc/DCM) gereinigt. Es werden 530 mg des gewünschten Produktes als Öl erhalten. MG = 578.26 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 579

- b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Eine Lösung aus 530 mg (0.915 mmol) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-methyl-propionamid in 15 mL einer 20% Diethylamin DCM Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum aufkonzentriert und chromatographisch an 5 g SiO₂ (Eluent DCM gefolgt von 20%

EtOAc/DCM gefolgt von 20% MeOH/DCM) gereinigt. Es werden 320 mg des gewünschten Produktes als Öl erhalten. MG= 356.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺ = 357

- c) (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Z-Dap-Fmoc-OH wurde mit 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid unter denselben Bedingungen wie unter a) beschrieben gekuppelt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG= 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺ = 821.43

5

d) (2-Amino-1-(2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester
Von (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-(2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester wurde die carbamoyl-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäure abgespalten. Wobei die Methode Fmoc-Schutzgruppe unter Verwendung von Diethylamin abgespalten. Wobei die Methode wie unter b) beschrieben, genutzt wurde. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG= 576.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺ = 577.22

10

e) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl-amino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

15

Zu einer Lösung von 3.2 g (5.54 mmol) (2-Amino-1-(2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäurebenzylester in 75 mL DCM werden 1.94 mL (11.09 mmol) DIEA 1.5 g (6.1 mmol) 2,4-Dichlorphenylsulfonchlorid gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

20

Anschließend wird die Lösung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch an 100 g SiO₂ (Eluent DCM gefolgt von 20% EtOAc/DCM) gereinigt. Es werden 2.78 g des gewünschten Produktes als farbloser Schaum erhalten. MG= 784.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺ = 807.24

25

f) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 2.74 g (3.49 mmol) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 45 mL Ameisensäure wurde über 6 h auf 60°C erwärmt.

30

Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand chromatographisch an 40 g SiO₂ (Eluent DCM gefolgt von 20% EtOAc/DCM)

gereinigt. Es werden 2.25 g der cyclisierten Verbindung als farbloser Feststoff erhalten. LC/MS MG= 692.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺ = 693

g) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5

Zu einer Lösung von 250 mg (0.36 mmol) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 10 mL CH₃CN werden bei 0°C 206 mL (1.44 mmol) Trimethylsilyl iodid (TMSI) zugegeben. Man läßt die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 h nach. Zu der Reaktionslösung werden 5 mL MeOH gegeben und anschließend die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 5g SCX Kartusche gereinigt (eluiert mit MeOH gefolgt von 3N NH₃/MeOH). Es werden 185 mg der gewünschten Verbindung als weißes Pulver erhalten. LC/MS 558.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺ = 559.10

15

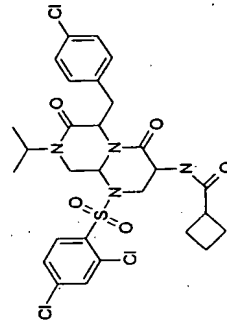
g) Cyclopropan-carbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid.

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22.

20 Beispiel 30

Cyclobutan-carbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von

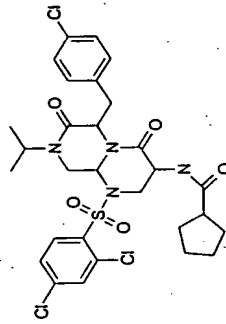
Cyclobutancarbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640,11 (berechnet, monoisotop); Messwert (M⁺):

5 641,09

Beispiel 31

N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-cyclopentancarbonsäureamid

10 Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von

Cyclopentancarbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-

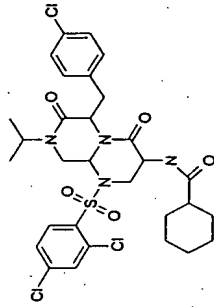
benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält

15 das gewünschte Produkt mit MG = 654,12 (berechnet, monoisotop); Messwert (M⁺): 655,1

Beispiel 32

Cyclohexancarbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

20 Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von

Cyclohexancarbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-

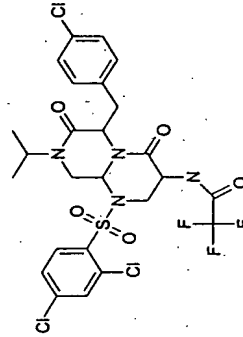
benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668,14 (berechnet, monoisotop); Messwert (M⁺):

669,11

Beispiel 33

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-acetamid

10



40 mg (0,071 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-iso-

propylhexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in 1,5 mL DCM gelöst und mit 0,024 mL (0,17 mM) Trifluoressigsäureanhydrid und 0,075 mL (0,43 mM) DIEA versetzt.

15 Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 1 mL Wasser wurde die organische Phase isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum

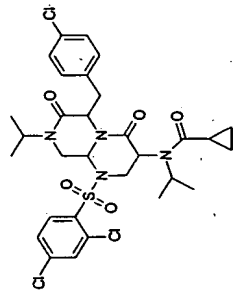
eingeeengt. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO₂ (Elution mit

MeOH/DCM, Gradient 0 - 4 %) ergab 21 mg Substanz. MG (berechnet, monoisotop) =

654,05; MG (Meßwert) = 655,06.

Beispiel 34

Cyclopropanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid



5

0,2 g (0,36 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-

isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in 12 mL MeOH gelöst und mit 1,6 mL Aceton und anschließend mit 0,8 mL CH_3COOH und 4 mL NaCNBH_3 (1,0M in THF) versetzt. Nach 1 Stunde wurde im Vakuum eingeeengt, mit 5 mL EtOAc versetzt

und mit 5 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Eine Flash-Chromatographie der Rohsubstanz an 20

g SiO₂ (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 50 %) ergab 182 mg des Zwischenprodukts als Öl, das für den darauffolgenden Kopplungsschritt verwendet wurde. 30 mg (0,05 mM)

des Zwischenprodukts wurden in 1 mL DCM mit 0,026 mL (0,149 mM) DIEA und 0,0055 mL (0,0598 mM) Cyclopropanecarbonylchlorid versetzt und über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 mL Wasser wurde die organische Phase

isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Die Rohsubstanz wurde an 4 g

SiO₂ chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 %). Man erhielt 21,4 mg

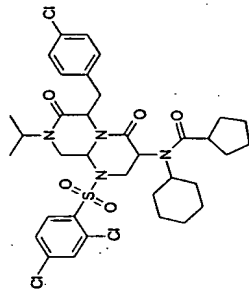
der gewünschten Verbindung. MG (berechnet, monoisotop) = 668,14; MG (Meßwert)

(M⁺H) = 669.

20

Beispiel 35

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-cyclohexyl-amid



5

Beispiel 35 wurde analog dem Beispiel 34 unter Verwendung von Cyclohexanon bei der reduktiven Aminierung synthetisiert. Zur Amidknüpfung wurde

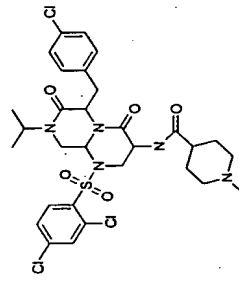
Cyclopentancarboxylchlorid verwendet. Man erhält das gewünschte Produkt mit

MG=736,20 (berechnet, monoisotop), Messwert: (M⁺H)⁺ = 737,15

10

Beispiel 36

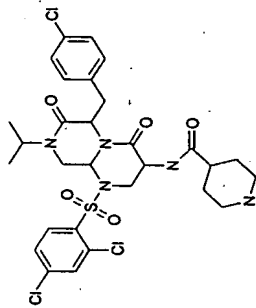
1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure hydrochlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 683,15 (berechnet, monoisotop); Messwert (M^+H): 684,38

Beispiel 37

- 5 Piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Ein Gemisch aus 100 mg (0,179 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-

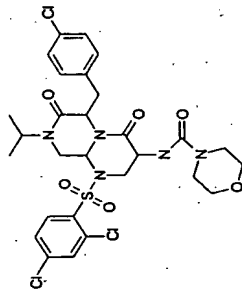
- 10 dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 2 mL DCM, 23 mg (0,178 mM) DIEA und 51 mg (0,181 mM) Benzyl-4-(chlorcar-bonyl)tetrahydro-1(2H)-pyridincarboxylat wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde einer Flash-Chromatographie an 2 g SiO_2 unterzogen (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 20 %). Man erhielt 119 mg des Zwischenprodukts 4-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester. Die bei der LC/MS erzielten Ergebnisse (erwartetes, monoisotopes MG = 803, Meßwert (M^+H) = 804) stimmten mit der Struktur überein.

- Einer Lösung von 104 mg (0,129 mM) 4-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester in 2,5 mL Acetonitril wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 103 mg (0,517 mM) Iodtrimethylsilan zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand wurde auf einer Ionenaustauscherpatrone Varian Bond-Elut SCX gereinigt (Elution mit Methanol,

anschließend mit 3N- NH_3 in Methanol). Das gereinigte Amin wurde in das Chlorhydratsalz umgewandelt. Man erhielt 75 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS (erwartetes, monoisotopes MG = 669,13; Meßwert (M^+H) = 670)

5 Beispiel 38

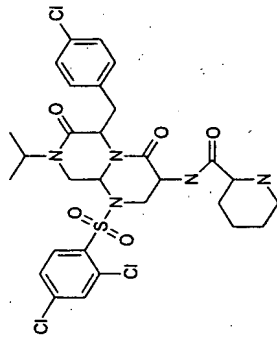
- Morpholin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



- 10 Eine Lösung von 50 mg (0,089 mM) des Amins 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 1,8 mL DCM/THF (1 : 1) wurde mit 47 μ l (0,268 mM) Hünig-Base versetzt. Dem Reaktionsgemisch wurden dann 80 mg (0,268 mM) Triphosgen langsam zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Dieses Zwischenprodukt wurde in 1 mL THF gelöst und mit 31 μ l (0,178 mM) Hünig-Base sowie 12 mg (0,134 mM) Morpholin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit EtOAc verdünnt, mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 1 - 8 %). Man erhielt 36 mg der gewünschten Substanz als farblosen Feststoff. LC/MS (erwartetes MG = 671,11; Meßwert (M^+H) = 672).

Beispiel 39

Piperidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



5

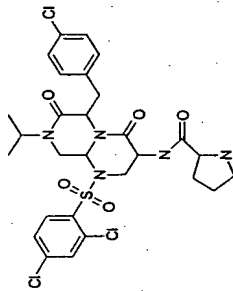
Eine Lösung von 0,05 g (0,089 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 2 mL DMF wurde mit 24,7 mg (0,089 mM) 4-(4-6-Dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinchlorid x H₂O (DMTMM) und anschließend mit 31,3 mg (0,089 mM)

10 Fmoc-Pip-OH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 8 mL Diethylether und 5 mL Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde isoliert, erneut mit 5 mL Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO₂ (MeOH/DCM als Eluentensystem, Gradient 0 - 2 %) und ergab 82 mg des Fmoc-

15 geschützten Zwischenprodukts in Form eines weißen Feststoffs. Mittels LC/MS konnte gezeigt werden, daß es sich um das gewünschte Zwischenprodukt handelte. Eine Lösung von 70 mg (0,078 mM) des Fmoc-Zwischenprodukts in 2 mL 10%igem Diethylamin in DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und auf der Gilson-Apparatur C18 mittels präparativer HPLC gereinigt (CH₃CN (0,1 % TFA)/H₂O (0,1 % TFA), Gradient 5 - 100 %). Die gewünschten 20 Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 33,9 mg des entsprechenden TFA-Salzes der gewünschten Verbindung. LC/MS MG (berechnet, monoisotop) = 669,13; Meßwert (M⁺H) = 670,11.

Beispiel 40

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Ein Gemisch aus 50 mg (0,089 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 1 mL DCM, 23 mg (0,178 mM) DIEA und 32 mg (0,090 mM) Fmoc-Pro-Cl wurde bei Raumtemperatur 1 10 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde an 2 g SiO₂ chromatographisch gereinigt (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 20 %). Man erhielt 72 mg des Zwischenprodukts 2-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester.

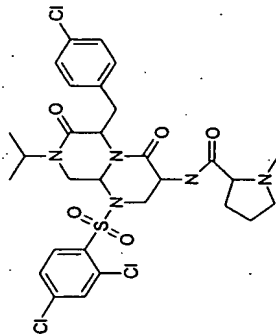
15 LC/MS: (berechnet, monoisotop MG = 877, Meßwert (M⁺H) = 878)

Ein Gemisch aus 60 mg (0,068 mM) 2-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester und 2 mL 15%iges Diethylamin in DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt und einer Flash-Chromatographie an 2 g SiO₂ unterzogen (Elution mit DCM, EtOAc und anschließend mit 10 % Methanol/EtOAc). Das Amin wurde in das Chlorhydratsalz umgewandelt. Man erhielt 30 mg Feststoff. Dieser wurde mittels präparativer Reverse-Phase(RP) HPLC weiter gereinigt. Man erhielt 17 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS (berechnet, monoisotop MG = 655,12; Meßwert (M⁺H) = 656)

25

Beispiel 41

1-Methyl-pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



5

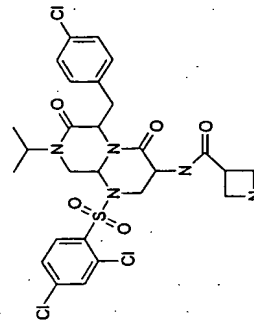
Einer Lösung von 93 mg (0,142 mM) des Amins aus Beispiel 40 in 7,5 mL Methanol wurden 0,3 mL (5,2 mM) Essigsäure, 0,25 mL (3,33 mM) Formaldehyd (37 % in Wasser) und 1,5 mL (1,5 mM) Natriumcyanborhydrid (1M in THF) zugesetzt. Das

Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 10 mL DCM verdünnt, mit 7N-NH₃ in Methanol basisch gestellt, filtriert und eingeeengt. Dieser Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 50 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS (berechnet, monoisotop MG = 669; Meßwert (M⁺H) = 670)

10

Beispiel 42

Azetidin-3-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



15

20

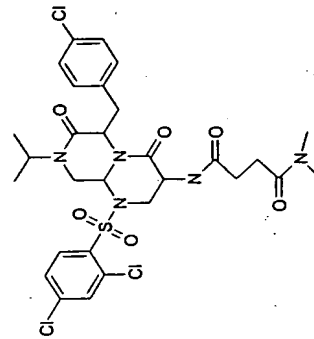
Eine Lösung von 0,1 g (0,179 mM) des Amins 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 5 mL DMF wurde mit 49,5 mg (0,179 mM) 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinchlorid x H₂O (DMTMM) und anschließend mit 58 mg (0,179 mM)

1-Fmoc-azetidin-3-carbonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 50 mL Diethylether und 50 mL Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde isoliert, 2mal mit je 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie an 20 g SiO₂ (MeOH/DCM als Eluentensystem, Gradient 0 - 10 %) ergab 117 mg des FMOC-geschützten Zwischenprodukts in Form eines weißen Feststoffs. Dieser wurde im nächsten Schritt verwendet. Eine Lösung von 50 mg (0,058 mM) des FMOC-Zwischenprodukts in 1,5 mL 10%igem Diethylamin in DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und auf der Gilson-Apparatur C18 mittels präparativer HPLC gereinigt (CH₃CN (0,1 % TFA)/H₂O (0,1 % TFA)). Die Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt. Man erhält 21,6 mg des TFA-Salzes des gewünschten Produktes. MG (berechnet, monoisotop) = 641,11; Meßwert (M⁺H) = 641,99.

15

Beispiel 43

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-N',N'-dimethyl-succinamide



20

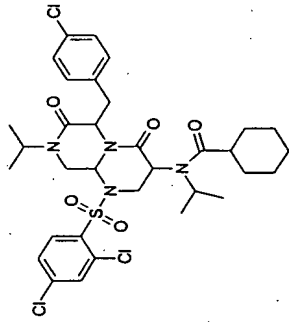
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von N,N-Dimethylsuccinaminsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 685,13 (berechnet, monoisotop); Messwert (M⁺H)⁺: 686,30

25

Beispiel 44

Cyclohexanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid

Struktur:



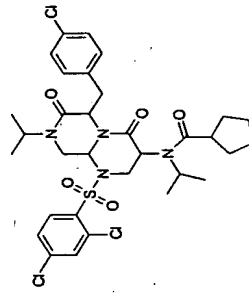
5

Beispiel 44 wurde analog zu Beispiel 34 unter Verwendung von Cyclohexanecarbonylchlorid im Amidknüpfungsschritt verwendet. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 710.19 (berechnet, monoisotop); Messwert (M⁺H)⁺: 711.18

Beispiel 45

Cyclopentanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid

Struktur:



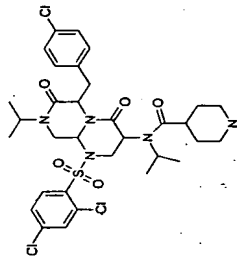
15

Beispiel 45 wurde analog zu Beispiel 34 unter Verwendung von Cyclopentanecarbonylchlorid im Amidknüpfungsschritt verwendet. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.17 (berechnet, monoisotop); Messwert (M⁺H)⁺: 697.17

Beispiel 46

Piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid

Struktur:



5

Im Beispiel 46 erfolgte die Synthese nach den unter 34 beschriebenen Verfahren. 4-Chlorcarbonylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester kam im Kupplungsschritt zur Anwendung und ergab die Cbz-geschützte Verbindung. Zur Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe wurden bei 0°C 0,0283 mL (0,199 mM) TMSI und 2 mL CH₃CN zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage lang gerührt, im Vakuum eingeeengt und durch eine mit 1 g SCX gepackte und mit MeOH angefeuchtete Säule eluiert. Die Verunreinigungen wurden mit MeOH eluiert. Durch Elution mit 2N-NH₃ in MeOH wurde das gewünschte Amin gewonnen. Dann wurde im Vakuum eingeeengt und mit 0,1 mL 1,0M-HCl in Diethylether versetzt. Das dabei entstandene Salz wurde zermahlen, 4mal mit je 2 mL Diethylether gewaschen und eingeeengt. Man erhielt 0,025 g der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 711.18; Meßwert (M⁺H) = 712,11.

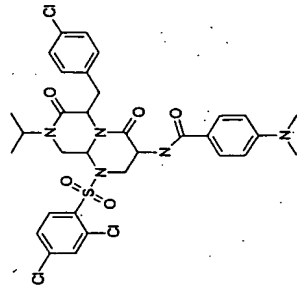
15

Beispiel 47

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

73



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 4-

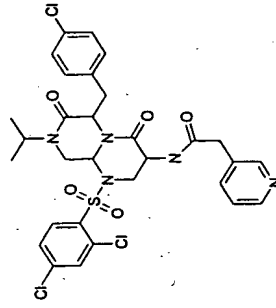
Dimethylaminobenzoessäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 705.13

5 (berechnet, monoisotop); Messwert ($M+H$)⁺: 706.21

Beispiel 48

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-2-pyridin-3-yl-acetarnid

10



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 3-Pyridylelessigsäure.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 677.10 (berechnet, monoisotop); Messwert

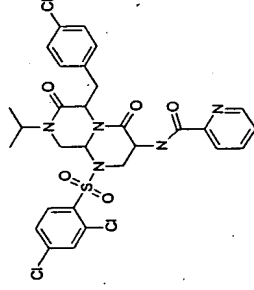
($M+H$)⁺: 678.07

15

Beispiel 49

Pyridin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

74



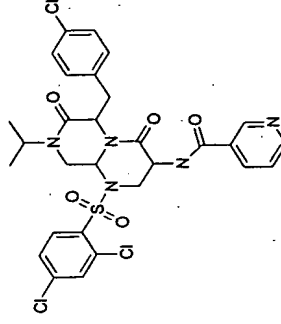
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von Picolinsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 663.09 (berechnet, monoisotop); Messwert

5 ($M+H$)⁺: 664.22

Beispiel 50

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

10 Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Nicotinoylchlorid

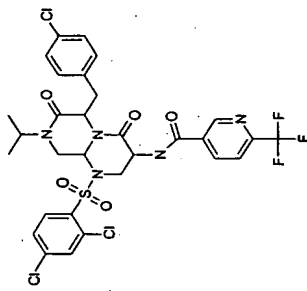
*HCl und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit

15 MG = 663.09 (berechnet, monoisotop); Messwert ($M+H$)⁺: 664.11

Beispiel 51

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-6-trifluormethyl-nicotinamid

20 Struktur:



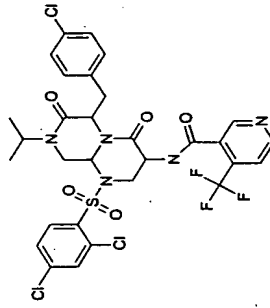
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von 6-(Trifluormethyl)-nicotinylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 731.08 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 732.01

5

Beispiel 52

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-trifluormethyl-nicotinamid

10 Struktur:



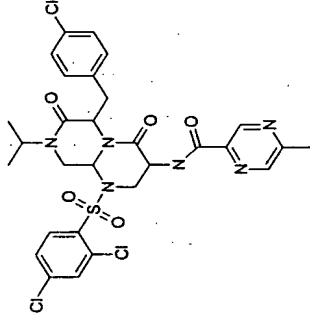
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 4-(Trifluormethyl)-nicotinsäure und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 731.08 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 732.07

15

Beispiel 53

5-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



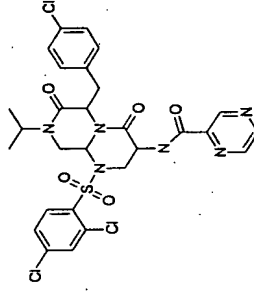
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 5-Methylpiperazin-2-carbonsäure und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 678.10 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 679.06

10

Beispiel 54

Pyrazin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

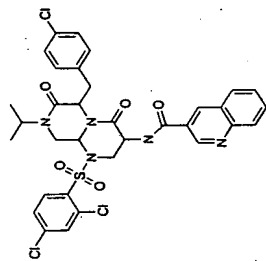


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Piperazin-2-carboxylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 664.08 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 665.05

Beispiel 55

Quinolin-3-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

5 Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 3-

Quinolincarbonsäure und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-

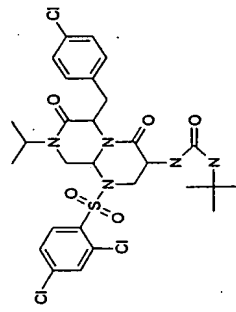
10 isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte

Produkt mit MG = 713.10 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 714

Beispiel 56

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7- dioxo-
15 octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

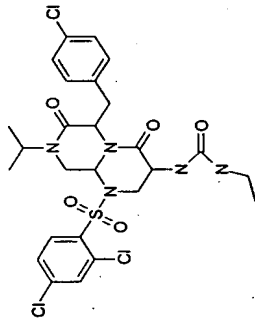


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-
dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man
20 erhält das gewünschte Produkt mit MG = 657.13 (berechnet, monoisotop), Meßwert

(M+H)⁺: 658.26

Beispiel 57

1-Ethyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7- dioxo-
octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff



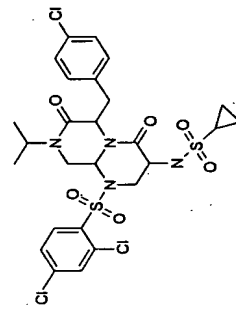
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 56 unter Verwendung von Ethylisocyanat. Man
erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.10 (berechnet, monoisotop); Messwert

(M+H)⁺: 630.13

Beispiel 58

Cyclopropan-sulfonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-
4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

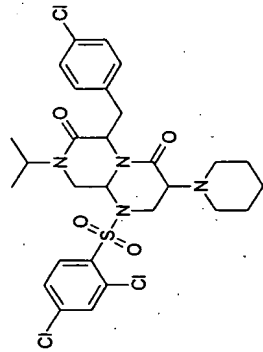


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-
dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man
erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert

(M+H)⁺: 663.05.

Beispiel 59

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



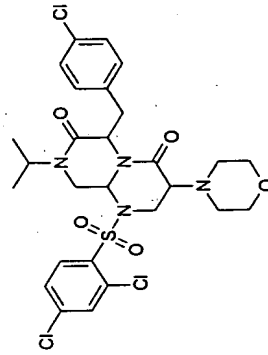
- 5 Ein Gemisch aus 50 mg (0,089 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 2,0 mL Acetonitril, 0,2 mL (0,2 mM) 1M (H₂O)-NaHCO₃ und 83 mg (0,361 mM) 1,5-Dibrompropan wurde im Mikrowellenofen 800 Sekunden lang bei 175°C unter Rühren erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 2 g SiO₂ unterzogen (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 20 %). Das gereinigte Amin wurde in das Chlorhydratsalz umgewandelt. Man erhielt 38 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS: (MG (berechnet, monoisotop) = 626.13; Meßwert (M⁺H) = 627.15)

15

Beispiel 60

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

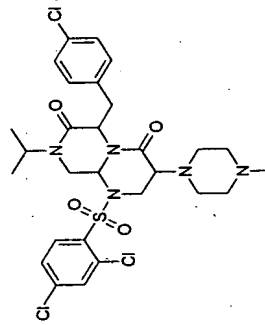


20

- Einer Lösung von 90 mg (0,16 mM) des Amins 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 2 mL CH₃CN wurden 149 mg (0,64 mM, 4,0 Äquiv.) 2-Bromethylether und danach 0,2 mL 1N-NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 120 Sekunden lang bei 200°C im Mikrowellenofen (Smith Creator) erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit DCM verdünnt und mit 1N-NaHCO₃ gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 12 g SiO₂ chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 10 %). Man erhielt 48 mg der gewünschten Substanz als weißen Feststoff. LC/MS (berechnet, monoisotopes MG = 628.18; Meßwert (M⁺H) = 629.1) stimmen mit der Struktur überein.

Beispiel 61

- 15 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
- Struktur:



20

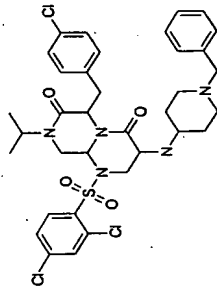
- Eine Lösung aus 50 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 14,4 mg Mechlometaminhydrochlorid, 13 mg NaHCO₃ werden in gerade soviel Ethylenglykol gelöst das eine Lösung erhalten wird. Zu dieser Lösung werden 1,6 mg NaI gegeben und die Lösung 6 h auf 110 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Wasser versetzt und dreimal mit je 40 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über HPLC (Waters-XterraTM MS C18, 5 µm, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M⁺H)⁺: 642.25

Beispiel 62

3-(1-Benzyl-piperidin-4-ylamino)-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:

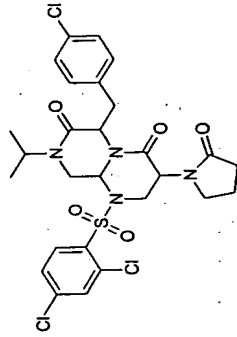


Zu einer Lösung von 100 mg (0,18 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion aus 1,2 mL 5 % HOAc-CH₃CN und 3 Tropfen MeOH wurden 115 mg (0,61 mM) 1-Benzyl-4-piperidon und anschließend 130 mg (4,1 mM/g) (Polystyrylmethyl)trimethylammoniumcyanoborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und eingeeengt. Man erhielt 160 mg beiges Öl. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie in einer mit 4 g Kieselgel gepackten Säule isoliert (Elution mit 5 % MeOH/EtOAc). Nach Einengung der entsprechenden Fraktionen erhielt man 110 mg (85 %) der obigen Verbindung in Form eines klaren Öls. LC/MS (erwartetes, monoisotopes MG = 731.19; Meßwert (M⁺H) = 732.20)

Beispiel 63

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25 Struktur:

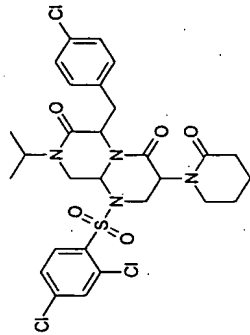


Eine Lösung von 50 mg (0,089 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 0,012 mL (0,107 mM) 4-Chlorbutyrylchlorid und 0,031 mL DIEA in 2 mL DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 mL Wasser wurde die organische Phase isoliert, mit 2 mL Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Die Rohsubstanz wurde an 4 g SiO₂ chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 6 %). Die eingeeengten Fraktionen ergaben 45,8 mg Chlorbutyramid-Zwischenprodukt in Form eines weißen Feststoffs und wurden im folgenden Schritt verwendet. 45 mg (0,068 mM) des in 2 mL Aceton gelösten Chloramid-Zwischenprodukts wurden mit 60 mg (0,36 mM) Kaliumiodid und 277 mg (2 mM) K₂CO₃ versetzt. Das Gemisch wurde im Mikrowellenofen 600 Sekunden lang auf 130°C erwärmt, danach im Vakuum eingeeengt und mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO₂ gereinigt (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 %). Man erhielt 16,2 mg weißen Feststoff. LC/MS stimmte mit der gewünschten Struktur überein. MG (berechnet, monoisotop) = 626.09 ; Meßwert (M⁺H) = 627,1.

20 Beispiel 64

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(2-oxo-piperidin-1-yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



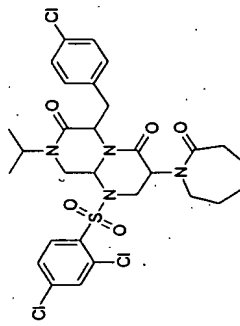
Beispiel 64 wurde analog zu Beispiel 63 unter der Verwendung von 5-Chlorpentanoylchlorid im Amidknüpfungsschritt, synthetisiert. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 641.1

5

Beispiel 65

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(2-oxo-azepan-1-yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

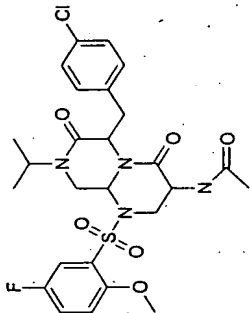
Struktur:



10

Beispiel 65 wurde analog zu Beispiel 63 unter der Verwendung von 6-Chlorhexanoylchlorid im Amidknüpfungsschritt, synthetisiert. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 655.11.

15 Beispiel 66



a) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Festphasenroute:

- 5 7 g (3.64 mmol) Tentagel HL 12 019 (Rapp Polymer GmbH mit Bromacetalinker beladen) wird in einem Festphasenreaktor in 26 mL DMSO und 6 mL (70.44 mmol) Isopropylamin auf 60°C über Nacht erhitzt. Das Harz wird jeweils viermal mit DMSO, MeOH, DCM und Diethylether (30 mL jeweils) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Für die Kupplung mit Fmoc(4-ClPhe)OH (4.6 g, 10.92 mmol) werden DIEA (5.7 mL, 32.76 mmol) und HATU (4.15 g, 10.92 mmol) in 30 mL DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über 3 h auf 55°C erhitzt. Das Harz wird analog dem ersten Schritt gewaschen. Zum Abspalten der Fmoc Gruppe wird das Harz zweimal mit je 30 mL 20% Piperidin in DMF für jeweils 20 Minuten behandelt, danach wird es wie oben beschrieben gewaschen. Das Harz wird als nächstes mit Fmoc-ZDap(OH) (5.02 g, 10.92 mmol), DIC (1.71 mL, 10.92 mmol) und HOBt (1.47 g, 10.92 mmol) in 30 mL DMF bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Es wurde analog der oben beschriebenen Prozedur gewaschen. Zu der Hälfte des Harzes (1.82 mmol) wurden 0.613 g (2.73 mmol) 5-Fluor-2-methoxy-benzolsulfonylchlorid (Butt Park 49/07-57), 0.95 mL (5.46 mmol) DIEA und 30 mL DCM gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde das Harz wie oben beschrieben gewaschen. Danach wird das Harz mit 30 mL 99% HCOOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird abdekantiert und zweimal mit je 20 mL with HCOOH gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden für 3 h auf 60°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (100g SiO₂, Eluent EtOAc/DCM (Gradient 0-50%)). Es werden 0.778 g des gewünschten
- 10
- 15
- 20
- 25

Produktes als weißer Feststoff erhalten $MG = 672.18$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 673.1

b) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22g (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester.

Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 538.14$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 539.14

10

c) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid.

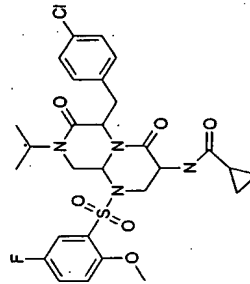
Die Synthese erfolgt analog Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 580.16$ (berechnet, monoisotop);

Meßwert $(M+H)^+$: 581.13

Beispiel 67

20 Cyclopropan-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



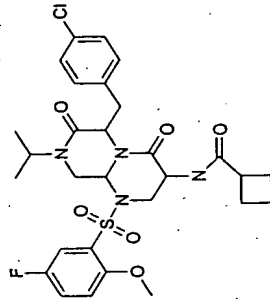
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-

dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 606.17$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 607.14

Beispiel 68

5 Cyclobutan-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

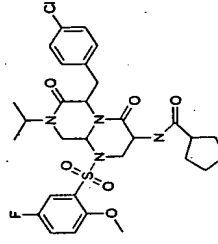


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 620.19$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.16

Beispiel 69

15 Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



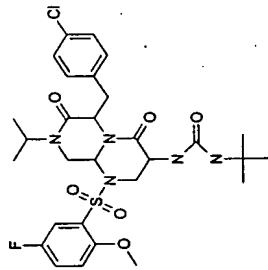
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-

dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.20 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 635.17

Beispiel 70

- 5 1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

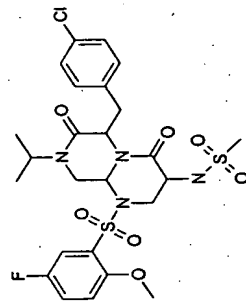


- Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 637.31 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+Na)⁺: 660.17

Beispiel 71

- 15 N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



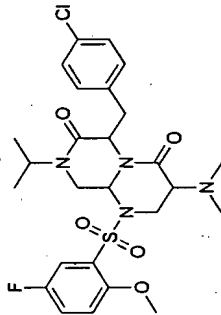
- Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 616.12 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 617.14.

Beispiel 72

- 5 6-(4-Chlor-benzyl)-3-dimethylamino-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

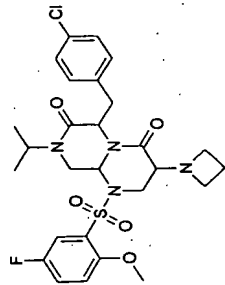


- 35 mg (0,065 mM) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in 3,5 mL MeOH gelöst. Nach Zugabe von 0,1 mL CH₃COOH, 0,1 mL Formaldehyd (37 % in Wasser) und 0,7 mL NaCNBH₃ (1,0M in THF) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, mit 1 mL Wasser versetzt und 2mal mit je 1 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Durch weitere Reinigung mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO₂ (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 % MeOH) wurde das Amin gewonnen. Nach Zugabe von 0,2 mL 1,0M-HCl in Diethylether wurde das Amin vertrieben. Der Feststoff wurde 4mal mit je 1 mL Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 16,1 mg HCl-Salz der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 567,08; Meßwert (M⁺H) = 567,14.

Beispiel 73

- 3-Azetidin-1-yl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



50 mg (0,093 mM) 3-Amino-6-(4-chlorobenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dione wurden in ein 2-5-mL-Mikrowellengefäß eingebracht und in 2 mL CH_3CN gelöst. Dieser Lösung wurden 0,25

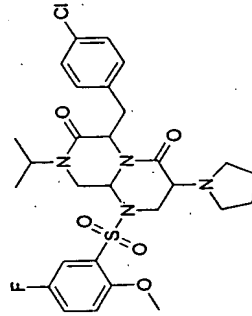
mL NaHCO_3 (1,0M, in Wasser) und 0,0375 mL Dibrompropan zugesetzt. Das

- 5 Reaktionsgemisch wurde 1000 Sekunden lang in einem Mikrowellenofen Personal Chemistry Smith Synthesizer auf 180°C erwärmt (hoher Absorptionsmodus mit 30 Sekunden Vorlaufzeit). Dann wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, mit 2 mL EtOAc versetzt und mit 2 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer RP-HPLC auf einer GILSON-Apparatur (CH_3CN (0,1 % TFA)/ H_2O (0,1 % TFA), Gradient 5 - 100 %). Man erhielt 6,9 mg TFA-Salz der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 578,18; Meßwert (M^+H) = 579,17.

Beispiel 74

6-(4-Chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



- 20 40 mg (0,074 mM) 3-Amino-6-(4-chlorobenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dione wurden in ein 2-5-mL-Mikrowellengefäß eingebracht und in 2 mL CH_3CN gelöst. Dieser Lösung wurden 0,2 mL

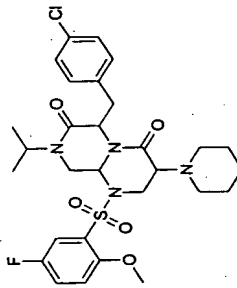
NaHCO_3 (1,0M, in Wasser) und 0,036 mL Dibrombutan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 800 Sekunden lang in einem Mikrowellenofen Personal Chemistry Smith Synthesizer auf 190°C erwärmt (hoher Absorptionsmodus mit 30 Sekunden Vorlaufzeit).

- Dann wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, mit 1 mL EtOAc versetzt und mit 1 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO_2 (MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 %). Die eingeeengte Substanz wurde durch Zugabe von 0,2 mL 1,0M-HCl in Diethylether in das HCl-Salz umgewandelt. Der Feststoff wurde zermahlen, 4mal mit Diethylether gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 22,7 mg HCl-Salz der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 592,19; Meßwert (M^+H) = 593,18.

Beispiel 75

6-(4-Chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

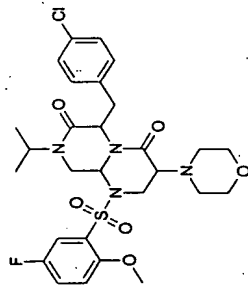


- Die Synthese erfolgt analog Bsp. 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 606,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M^+H) = 607,19

Beispiel 76

- 25 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

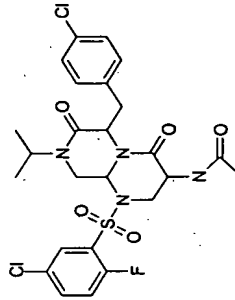
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.19 (berechnet, monoisotop);

5 Meßwert (M+H)⁺: 609.16

Beispiel 77



a) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66a) unter Verwendung von 5-Chlor-2-fluor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 677.1

15

b) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 66b) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-

carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 543.1

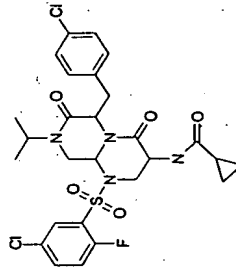
c) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid. Die Synthese erfolgt analog Bsp. 66c) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 585.08

10

Beispiel 78

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

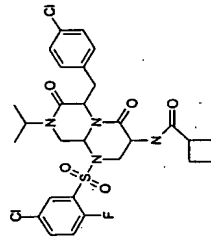
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611.09

20

Beispiel 79

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



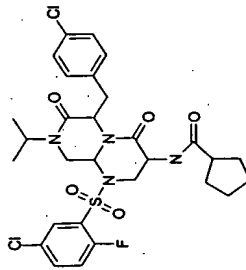
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 624.14$ (berechnet, monoisotop). Meßwert

5 (M+H)⁺: 625.10

Beispiel 80

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

10 Struktur:

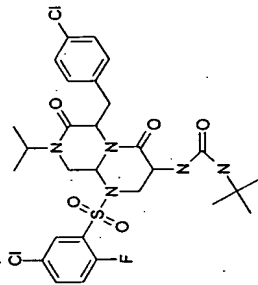


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 638,15$ (berechnet, monoisotop). Meßwert

15 · (M+H)⁺: 639.12

Beispiel 81

1-tert-Butyl-3-[(6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff



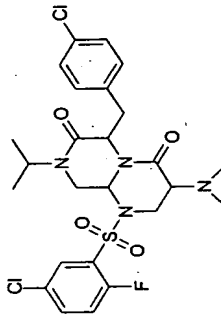
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 641.16$ (berechnet, monoisotop). Meßwert

5 (M+Na)⁺: 664.12

Beispiel 82

6-(4-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazinol[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



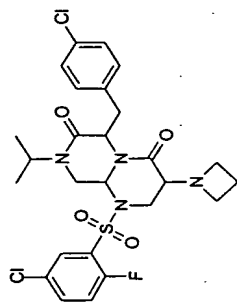
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $M_G = 570.13$ (berechnet, monoisotop). Meßwert

15 (M+H)⁺: 571.09.

Beispiel 83

3-Azetidin-1-yl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazinof[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20 Struktur:



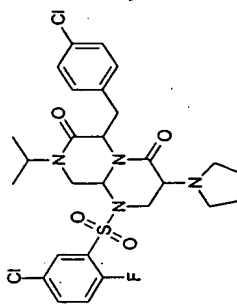
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 582.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 583.11.

5

Beispiel 84

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



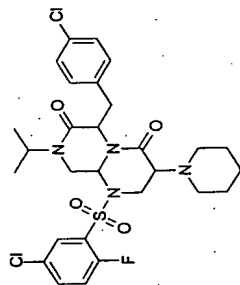
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597.14.

15

Beispiel 85

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20 Struktur:



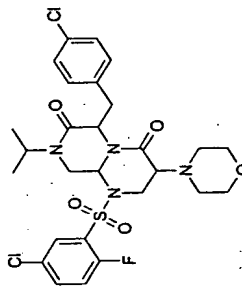
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.15

5

Beispiel 86

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

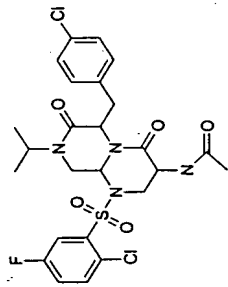
10 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 613.13.

15

Beispiel 87



5 a) 2-Chlor-5-fluor-benzolsulfonylchlorid

5 g (34,3 mM) 2-Chlor-5-fluoranilin werden langsam bei 0°C in eine Lösung aus 17 mL konzentrierter Salzsäurelösung und 11 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 2,49 g (36,1 mM) NaNO₂ in 6 mL H₂O wurde das Gemisch 15 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann auf eine Lösung von 692 mg (5,15 mM) Schwefeldioxid und Kupfer(II)-chlorid in 10 mL Essigsäure gegeben. Die Reaktanten wurden 15 Minuten lang bei 0°C und danach weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde eingeengt, in EtOAc gelöst, mit 1N NaHCO₃ Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 7,86 g des gewünschten Sulfonylchlorids als gelbes Öl.

b) (2-(2-Chlor-5-fluor-benzolsulfonylamino)-1-(2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxyethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäurebenzylester
 Einer Lösung von 800 mg (1,39 mM) des Amins (2-Amino-1-(2-(4-chlorphenyl)-1-[(2,2-diethoxyethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäurebenzylester in 4 mL DCM wurde Et₃N zugesetzt. Dann wurde die wie oben beschrieben hergestellte Sulfonylchlorid-Lösung (476 mg, 2,08 mM) in 3 mL DCM bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und mit 1N-NaHCO₃ gewaschen. Die organische Phase wurde auf MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an 40 g SiO₂ chromatographiert (Elution mit 30 - 70 % EtOAc in Heptan). Man erhielt 860 mg der gewünschten Substanz als weißen Feststoff.
 LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 769,72; Meßwert (M⁺Na) = 791.

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M⁺H)⁺: 677,16

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

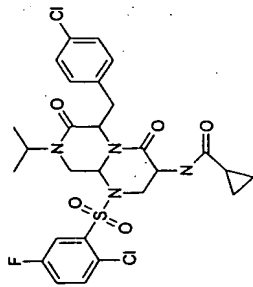
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542,1 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M⁺H)⁺: 543,10

e) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M⁺H)⁺: 585,10

Beispiel 88

Cyclopropan-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
 Struktur:



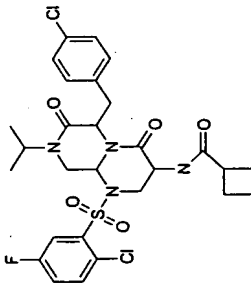
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert

5 (M+H)⁺: 611.14

Beispiel 89

Cyclobutanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

10 Struktur:



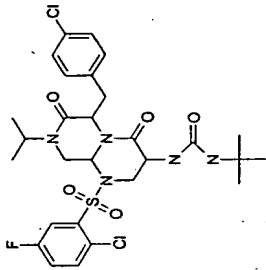
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert

15 (M+H)⁺: 625.14

Beispiel 90

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

20 Struktur:

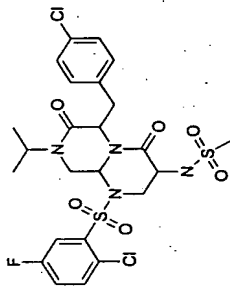


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert

5 (M+Na)⁺: 664.15

Beispiel 91

N-[(6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-methansulfonamid]

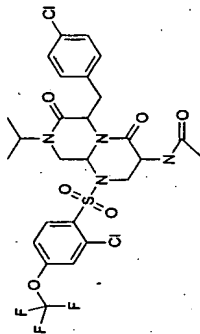


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert

(M+H)⁺: 621.0

15

Beispiel 92



a) 2-Chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl chlorid

5 2-Chlor-5-trifluormethoxyaniline wurde mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid nach dem selben Protokoll wie in Beispiel 87a) umgesetzt.

b) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-((2,2-dioxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester 2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 87b) ausgehend von 2-Chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 834.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 857.0

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-dioxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2-chlor-4-trifluormethoxybenzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 742.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 743.14

20 d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

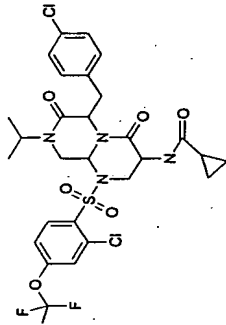
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 609.07

e) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid.

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 650.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 651.09

Beispiel 93

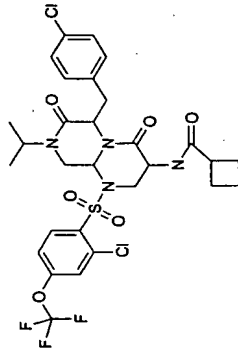
10 Cyclopropanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 677.13

Beispiel 94

20 Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid Struktur:

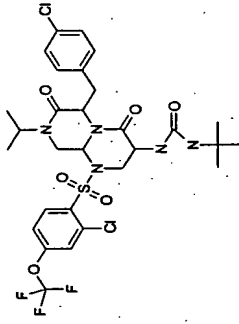


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 690.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 691.13

Beispiel 95

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

10 Struktur:

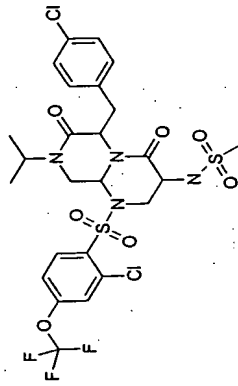


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 707.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 730.14

Beispiel 96

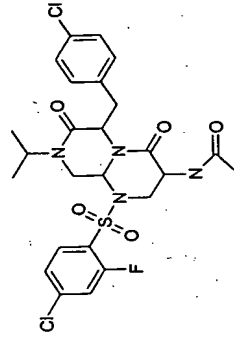
N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

20 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 686.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 687.0

Beispiel 97



a) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-(2-(2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl)-ethyl-carbamoyl)-2-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 87b) ausgehend von 4-Chlor-2-fluor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 768.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 791.0

b) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-((2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl)-ethyl)-3-(4-chlor-2-fluorbenzolsulfonyl)amino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 677.14

- 5 c) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 543.1

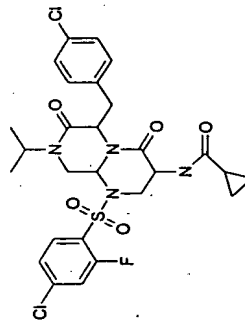
- d) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid.

- 15 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Messwert (M+H)⁺: 585.1

Beispiel 98

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



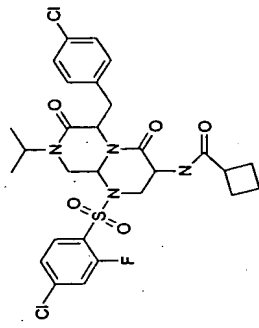
- 25 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29e) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611.14

Beispiel 99

- 5 Cyclobutanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

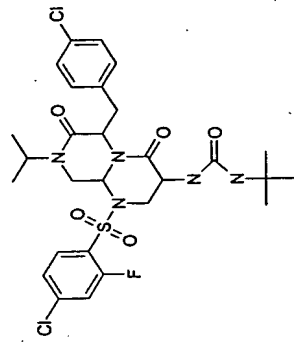


- 10 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 625.14

Beispiel 100

- 15 1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



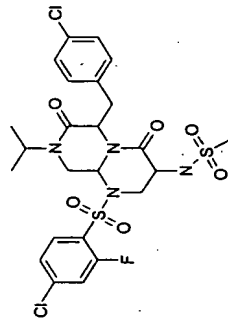
- 20 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 664.14

Beispiel 101

- 5 N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

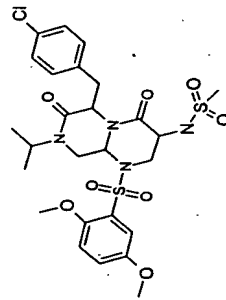


- Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 621.0

Beispiel 102

- 15 N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



- 20 a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,5-Dimethoxy-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 438.46 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 439.1

- b) N-[2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 777.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 731.9

- c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 684 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 685.38

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-

- a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 550 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 551.15

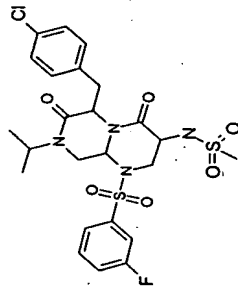
- e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

- 25 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 629.15

Beispiel 103

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

5 Struktur:



- 10 a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 3-Fluor-benzolsulfonyl-chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 396.40 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 397.10
- 15 b) N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonamido-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 735.28 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 689.7

- 20 c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonamido-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 643.31

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamie acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 508 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 509.15

5

- e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
- 10

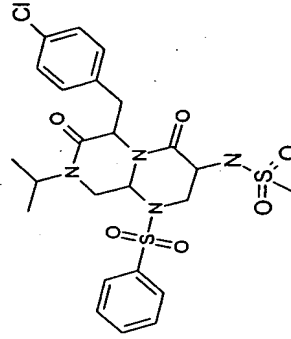
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 587.41

15

Beispiel 104

N-[1-Benzolsulfonyl-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

20 Struktur:



- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von Benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 378.41$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 379.10

5

- b) N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 717.29$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_5O+H)^+$: 671.7

10

- c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 624$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.33

15

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 490$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 491.10

20

- e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 568.12$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$:

30

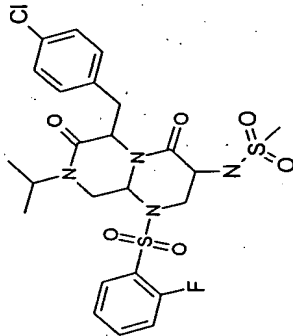
569.13

Beispiel 105

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonylamid

5

Struktur:



10

- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2-Fluorbenzoylsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 396.40$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 397.10

15

- b) N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 735.28$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_5O+H)^+$: 689.7

20

- c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 643.31

5

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 508 (berechnet,

- 10 monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 509.15

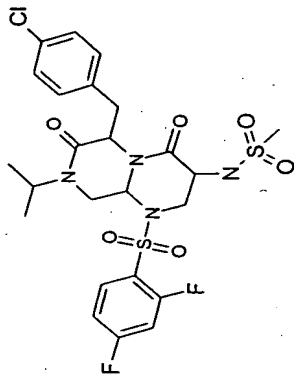
- e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

- 15 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 587.12

Beispiel 106

- 20 N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 414.40 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 415.10

- b) N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 753.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 707.7

- c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

- 15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 661.32

- 20 d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-

carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 526$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 527.10

- e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

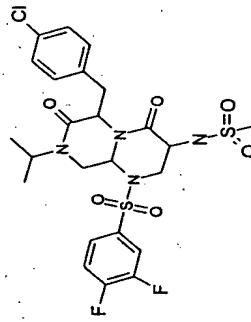
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 604.1$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 605.11

10

Beispiel 107

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

15 Struktur:



- 20 a) 2-Benzylloxycarbonylamino-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 414.40$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 415.10

- b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzylloxycarbonylamino-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 753.27$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_5O+H)^+$: 707.7

- c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 660$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 661.31

10

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 526$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 527.10

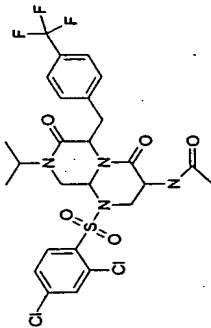
20

- e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 604.1$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 605.11

25

Beispiel 108



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl)-

carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-CF₃-

Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.28 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+Na)⁺: 635.28

b) 2-Amino-3-(4-(4-trifluormethyl-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-

Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl)-carbaminsäure

9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 390.21

(berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 413.22

c) (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-(2-(4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-

isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-

trifluormethyl-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das

gewünschte Produkt mit MG = 832.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 855.0

d) (2-Amino-1-(2-(4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-

ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-

Benzoyloxycarbonylamino-2-(2-(4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-

isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.30 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 611.33

e) [1-(2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-(2-

(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-

ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 818.21

(berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 841.2.

f) [6-(4-Trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-

octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-

Trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-

(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester (Man erhält das

gewünschte Produkt mit MG = 726.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 727.14

g) 3-Amino-6-(4-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-

hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-

Trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte

Produkt mit MG = 592.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 593.09

h) N-[6-(4-Trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-

octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-

benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

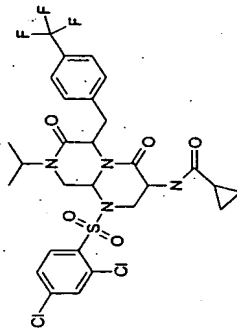
4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.10 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+H)⁺: 635.12

Beispiel 109

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

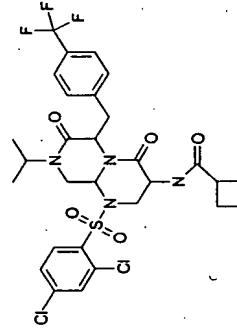
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 661.13

10

Beispiel 110

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

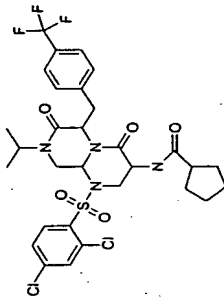
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 674.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 675.15

Beispiel 111

5 Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

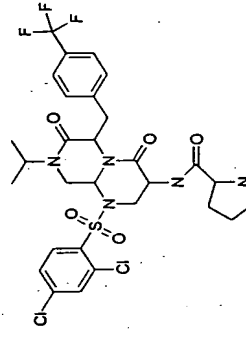


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 688.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 689.16

Beispiel 112

15 Pyrrolidin-2-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

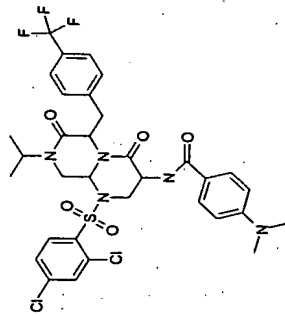


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 690.10.

Beispiel 113

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

5 Struktur:



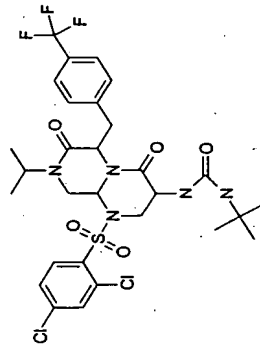
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 739.16 (berechnet, monoisotop);

10 Meßwert (M+H)⁺: 740.15

Beispiel 114

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

15 Struktur:



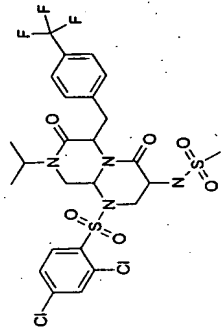
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 691.16 (berechnet, monoisotop);

20 Meßwert (M+H)⁺: 692.18

Beispiel 115

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

5 Struktur:



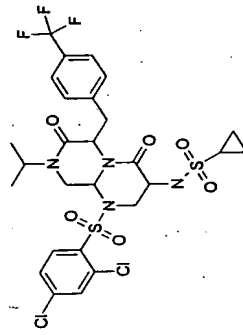
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.07 (berechnet, monoisotop);

10 Meßwert (M+H)⁺: 671.08

Beispiel 116

Cyclopropan-sulfonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

15 Struktur:



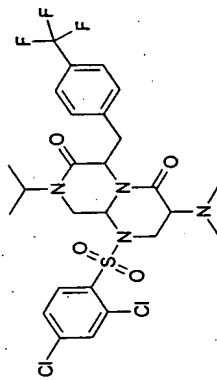
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.09 (berechnet, monoisotop);

20 Meßwert (M+H)⁺: 697.0

Beispiel 117

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

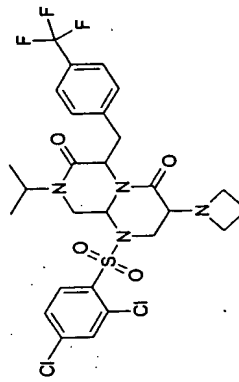
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 621.09

10

Beispiel 118

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

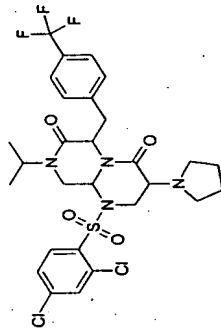
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 632.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 633.0

20

Beispiel 119

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

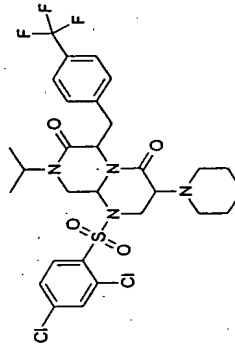
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 646.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 647.14

10

Beispiel 120

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

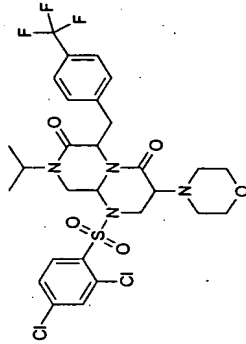
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 661.13

20

Beispiel 121

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

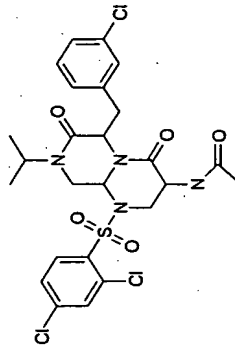


5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.13 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+H)⁺: 663.07

10

Beispiel 122

a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl-ester

15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3-Chlor-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 578.25 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+H)⁺: 579.27

20 b) 2-Amino-3-(3-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl-ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 356.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 379.18

5

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 799.35

10

d) (2-Amino-1-(2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-

15 Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 576.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 577.22

20

e) [1-{2-(3-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784.19

25

(berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 785.18.

f) [6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(3-

30 Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-2-(2,4-

dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das

gewünschte Produkt mit MG = 692.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 693.08

g) 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g (Methode B) ausgehend von (6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 559.07

h) N-[6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

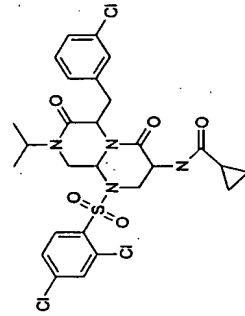
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 601.07

15

Beispiel 123

Cyclopropan-carbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

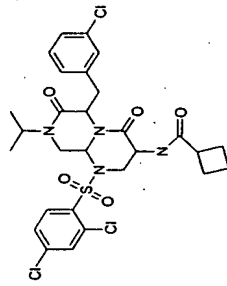
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 627.08

25

Beispiel 124

Cyclobutan-carbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

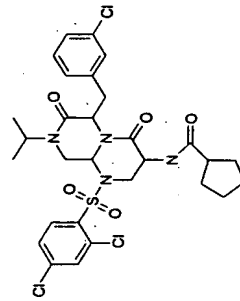
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 641.08

10

Beispiel 125

Cyclopentan-carbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

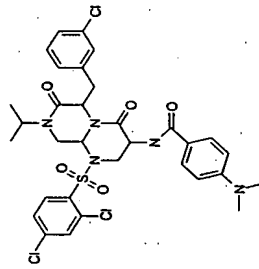
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 655.09

20

Beispiel 126

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

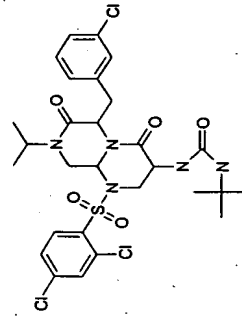
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 705.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert

10 $(M+H)^+$: 706.10

Beispiel 127

1-tert-Butyl-3-[6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

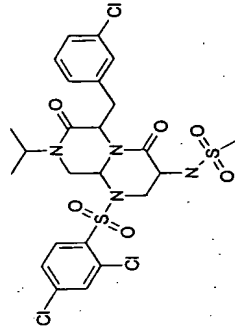
20 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 657.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert

$(M+H)^+$: 658.11

Beispiel 128

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

5 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

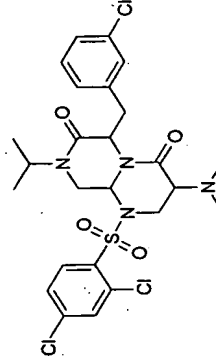
10 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert

$(M+H)^+$: 637.03

Beispiel 129

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

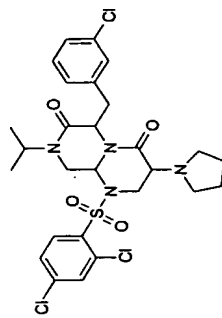
20 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert

$(M+H)^+$: 587.09

Beispiel 130

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

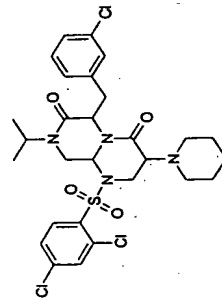
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert

10 $(M+H)^+$: 613.10

Beispiel 131

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

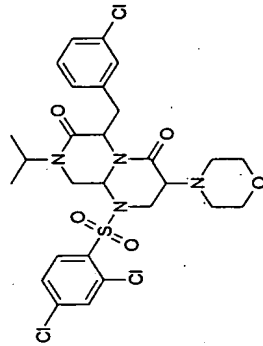
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert

20 $(M+H)^+$: 627.13

Beispiel 132

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

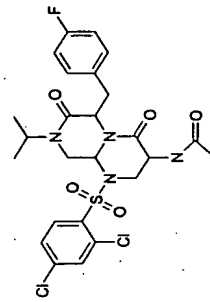


5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert

10 $(M+H)^+$: 629.09

Beispiel 133

a) 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure

15 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-F-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 562.28 (berechnet, monoisotop);

Meßwert $(M+H)^+$: 563.27

20 b) 2-Amino-3-(4-fluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-

fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 340.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 341.20

c) (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-fluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 782.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 805.37

d) (2-Amino-1-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.30 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 561.31

e) [1-(2-(4-Fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl-amino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 768.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 791.23.

f) [6-(4-Fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl-amino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das

gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 677.1

g) 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 543.12

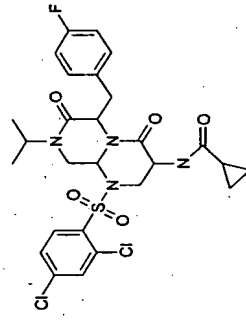
h) N-[6-(4-Fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 585.08

Beispiel 134

Cyclopropan-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



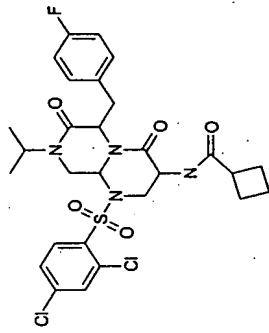
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611.09

Beispiel 135

Cyclobutancarbonsäure[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert

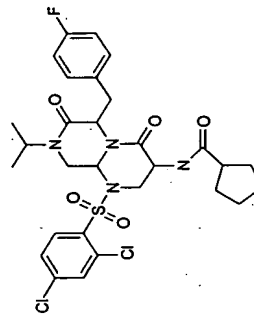
(M+H)⁺: 625.13

10

Beispiel 136

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

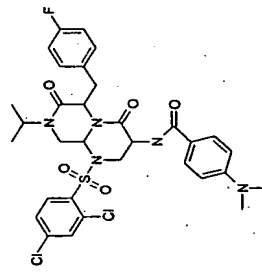
20

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 639.14

5 Beispiel 137

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



10

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert

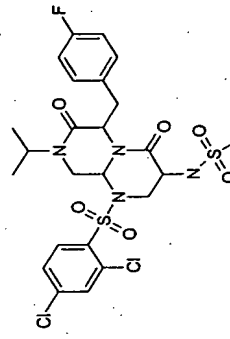
(M+H)⁺: 690.10

15

Beispiel 138

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



20

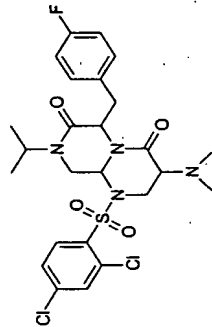
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 621.04

5

Beispiel 139

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10

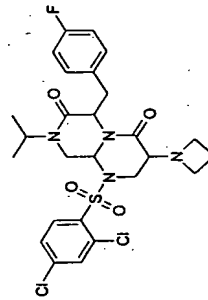
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 570.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 571.09

15

Beispiel 140

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



20

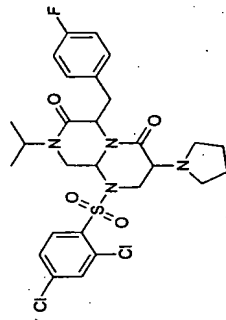
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 582.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert

5 (M+H)⁺: 583.04

Beispiel 141

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



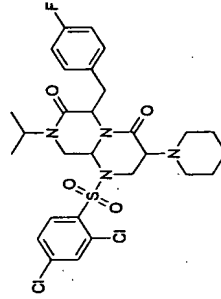
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert

15 (M+H)⁺: 597.12

Beispiel 142

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



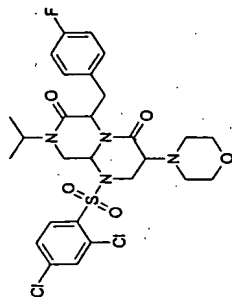
20

- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611.16

Beispiel 143

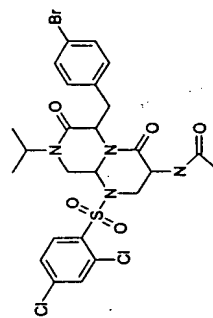
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 613.13

Beispiel 144



20

- a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-Br-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.20 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 645.30

- b) 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure -9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 400.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 401.10

- c) (2-Benzoyloxy-carbonylamino-2-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 842.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 865.4

- d) (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzoyloxy-carbonylamino-2-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 621.20

- e) [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 828.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 829.11.

f) [6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von) [1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 736.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 737.1

g) 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 602.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 603.01

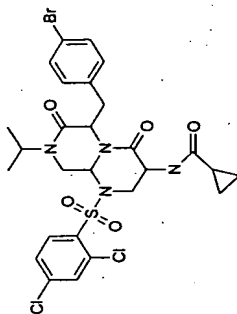
15

h) N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 644.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 645.0

Beispiel 145

25 Cyclopropan-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Struktur:

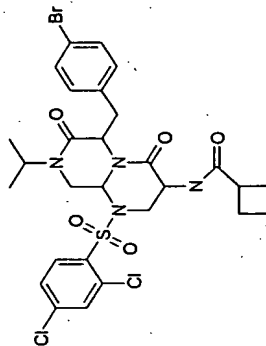


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 671.06

Beispiel 146

Cyclobutan-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

10 Struktur:

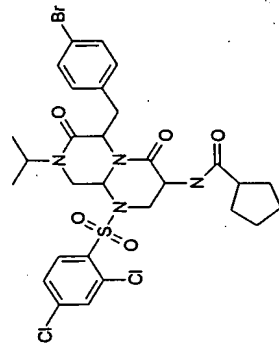


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 684.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 685.04

Beispiel 147

Cyclopentan-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

20 Struktur:



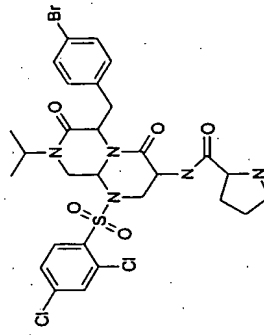
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 698.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert

5 ($M+H$)⁺: 699.1

Beispiel 148

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



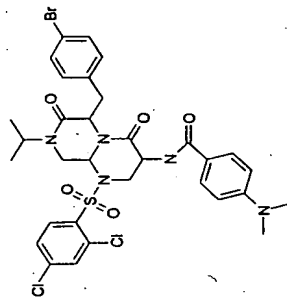
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 699.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert

15 ($M+H$)⁺: 700.2

Beispiel 149

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethyl-amino-benzamid

Struktur:



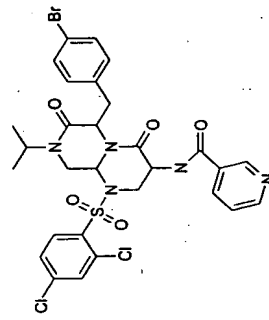
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 749.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert
($M+H$)⁺: 750.10

10

Beispiel 150

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:



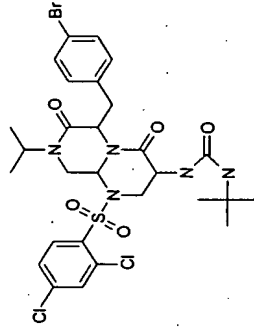
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 707.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert
($M+H$)⁺: 708.07

20

Beispiel 151

5 1-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-tert-butyl-harnstoff

Struktur:



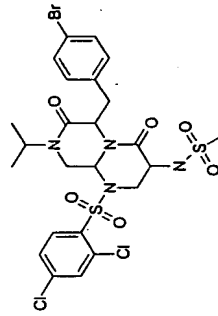
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

10 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 701.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 702.0

Beispiel 152

15 N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



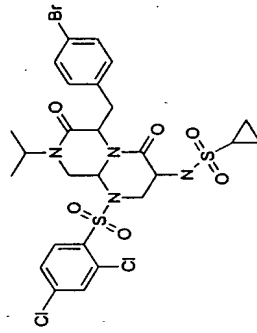
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

20 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 679.99 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 681.0

Beispiel 153

Cyclopropan-sulfonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



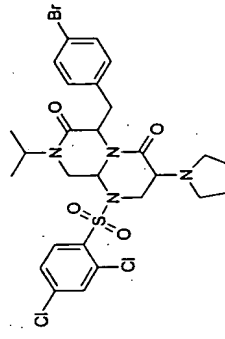
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 706.01 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 707.01

Beispiel 154

6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

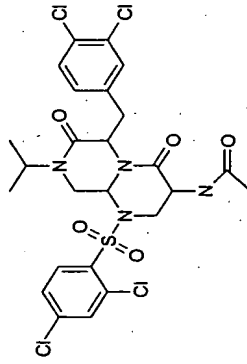
15 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

20 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 656.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 657.06

Beispiel 155



- 5 a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3,4-Cl-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 635.2
- 10 b) 2-Amino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 390.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 391.16
- 15 c) (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 832.30 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 833.30
- 20 d) (2-Amino-1-(2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man

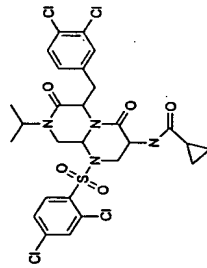
erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.23 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611.27

- 5 e) [1-(2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-(2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 818.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 819.20
- 10 f) [6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 726.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 727.1
- 15 g) 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 592.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 593.00
- 20 h) N-[6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 635.0
- 30

Beispiel 156

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

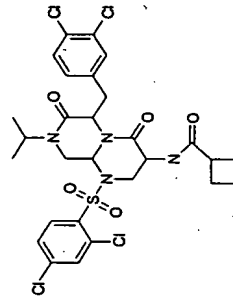
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 661,0

10

Beispiel 157

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

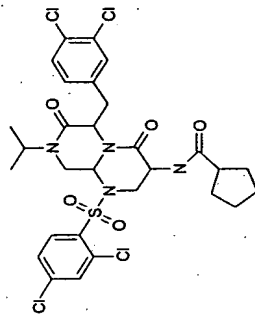
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 674,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 675,05

20

Beispiel 158

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

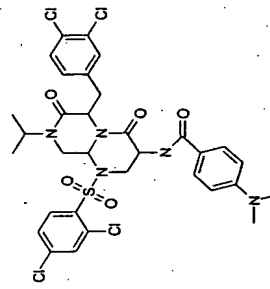


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 688,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 689,09

Beispiel 159

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

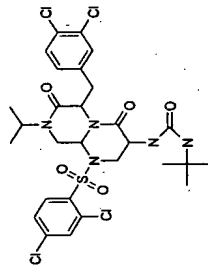


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 23 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 739,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 740,0

Beispiel 160

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 691.10 (berechnet, monoisotop);

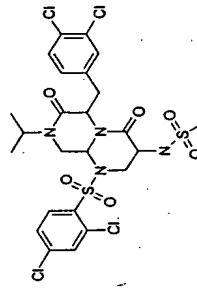
Meßwert (M+H)⁺: 692.0

10

Beispiel 161

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.0 (berechnet, monoisotop);

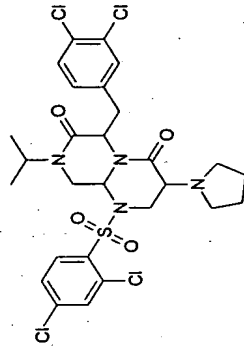
Meßwert (M+H)⁺: 670.98

20

Beispiel 162

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 646.07 (berechnet, monoisotop);

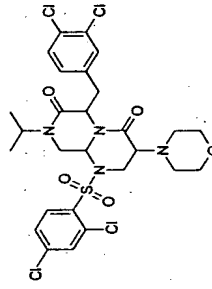
Meßwert (M+H)⁺: 647.05

10

Beispiel 163

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



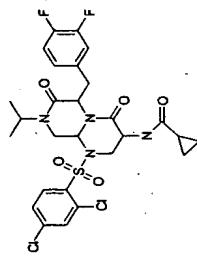
15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.07 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+H)⁺: 663.06

20

Beispiel 164



- 5 a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3,4-Cl-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 580.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 603.25
- 10 b) 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 358.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 359.2
- 15 c) (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 800.36 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 801.35
- 20 d) (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man
- 25

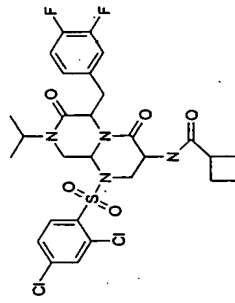
erhält das gewünschte Produkt mit MG = 578.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 579.31

- e) [1-[(2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-carbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 786.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 809.19.
- 10 f) [6-(3,4-Difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-[(2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-carbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 694.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 695.10
- 15 g) 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 561.13
- 20 h) Cyclopropanecarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 629.18
- 30

Beispiel 165

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642.13 (berechnet, monoisotop);

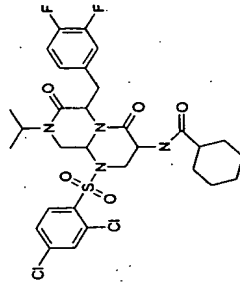
Meßwert (M+H)⁺: 643.21

10

Beispiel 167

Cyclohexancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 32 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.16 (berechnet, monoisotop);

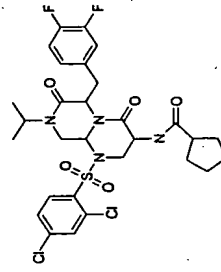
Meßwert (M+H)⁺: 671.24

10

Beispiel 166

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 656.14 (berechnet, monoisotop);

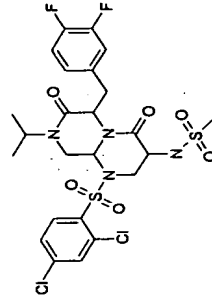
Meßwert (M+H)⁺: 657.21

20

Beispiel 168

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.06 (berechnet, monoisotop);

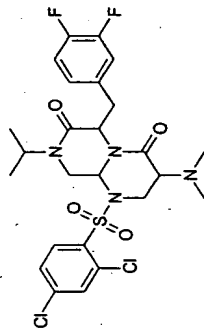
Meßwert (M+H)⁺: 639.02

20

Beispiel 169

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

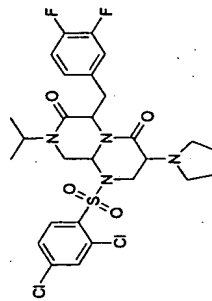
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 588.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 589.10

10

Beispiel 170

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

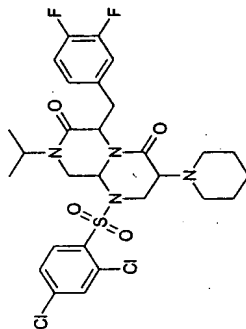
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 614.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 615.10

20

Beispiel 171

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

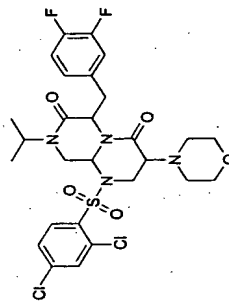
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 629.22

10

Beispiel 172

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

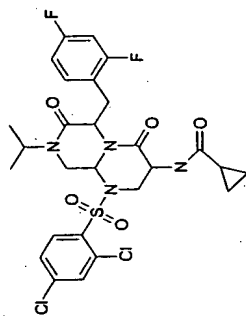


15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 630.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 631.10

20

Beispiel 173



- 5 a) 2-Allyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluor-phenyl)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21a) ausgehend von 2-Amino-3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 285.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 286.05

- b) (2-(2,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-

allylcarbammat. Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21b) ausgehend von 2-Allyloxycarbonylamino-3-(2,4-Difluor-phenyl)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 442,23 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 443.2

- c) 2-Amino-3-(2,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21c) ausgehend von (2-(2,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäureallylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 358.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 359.2

- d) (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{2-(2,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) ausgehend von 2-Amino-3-(2,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 786.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 787,30

- e) [6-(2,4-Difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-

benzolsulfonylamino)-1-{2-(2,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-

carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 694.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 695.05

- f) 3-Amino-6-(2,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21g) ausgehend von von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{2-(2,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-

carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 561.0

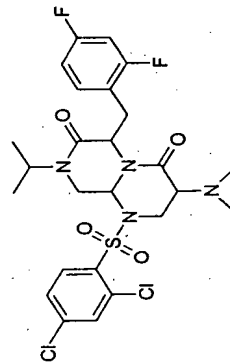
- g) Cyclopropanecarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(2,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode A) ausgehend von 3-Amino-6-(2,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 629.31

Beispiel 174

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(2,4-difluor-benzyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25 Struktur:



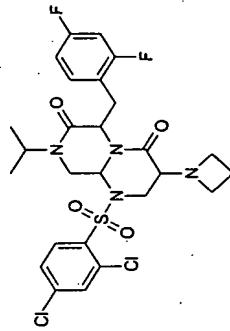
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(2,4-difluorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 588.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 589.07

5

Beispiel 175

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-6-(2,4-difluorbenzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

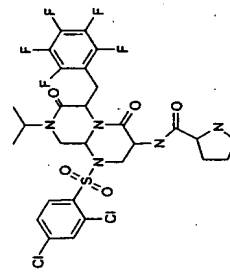
10 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(2,4-difluorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 600.81

15

Beispiel 176



20

a) [1-[(2-{2-(2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl}-2-pentafluorophenyl-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-2,3,4,5,6-F-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.25 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 657.17

5 b) 2-Amino-3-pentafluorophenyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pentafluorophenyl-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 412.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 435.17

10

c) (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-(pentafluorophenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-pentafluorophenyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 854.33 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 877.41

15

d) (2-Amino-1-(2-pentafluorophenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

20 Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzoyloxycarbonylamino-2-{2-pentafluorophenyl}-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 632.26 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 655.24

25

e) [1-[(2-Pentafluorophenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-(2-pentafluorophenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 840.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 863.18.

30

f) [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pentafluorophenylmethyl]-octahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-[(1-(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl)]-2-

pentafluorophenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das

gewünschte Produkt mit MG = 748.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 749.15

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) ausgehend von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pentafluorophenylmethyl]-octahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 614.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 615.05

h) Pyrrolidin-2-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pentafluorophenylmethyl]-octahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-

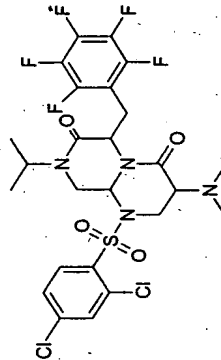
alpyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 711.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 712.06

Beispiel 177

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-

hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

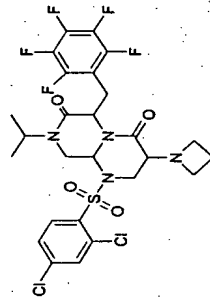


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 621.09

Beispiel 178

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

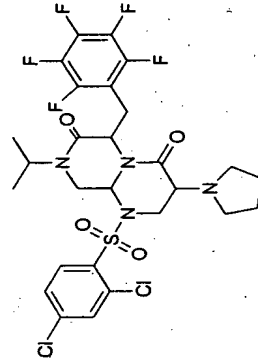


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 655.1

Beispiel 179

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorophenylmethyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



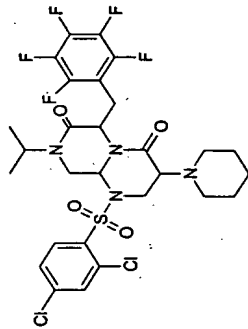
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 669.11

5

Beispiel 180

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



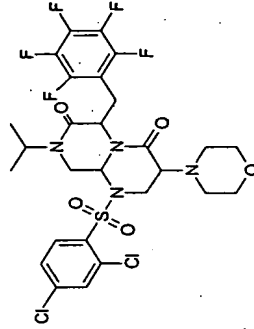
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 682.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 683.09

15

Beispiel 181

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20 Struktur:

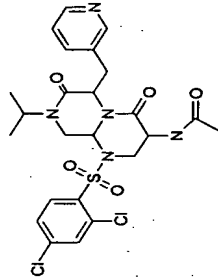


20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 684.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 685.01

5

Beispiel 182



10

a) 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl-ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von Fmoc-3-pyridyl-alanin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 545.29 (berechnet, monoisotop);

15 Meßwert (M+H)⁺: 546.24

b) 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-3-yl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl-ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 323.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 324.22

20

c) 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl-carbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-3-yl-propionamid. Man erhält das gewünschte

25

Produkt mit MG = 765.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 766.31

d) 2-Amino-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl-ethyl-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte

5 Produkt mit MG = 543.31 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 544.4

e) (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl-amino)-1-[(1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

10 Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl-ethyl-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 751.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 752.19.

15 f) 1-[(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl)-ethyl-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit

20 MG = 659.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 660.10

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) ausgehend von von 1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 525.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 526.1

h) N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

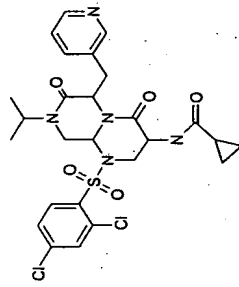
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 567.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 568.11

5 Beispiel 183

Cyclopropanecarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

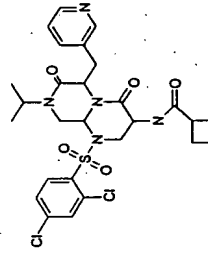


10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 593.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 594.13

15 Beispiel 184

Cyclobutanecarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



20

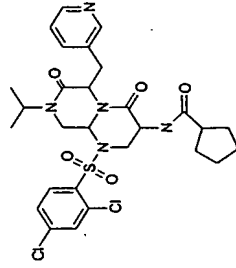
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 607.14$ (berechnet, monoisotop);
Meßwert $(M+H)^+$: 608.15

Beispiel 185

- 5 Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



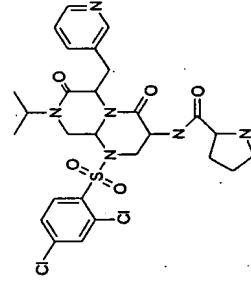
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-

- 10 benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 621.16$ (berechnet, monoisotop);
Meßwert $(M+H)^+$: 622.17

15 Beispiel 186

Pyrolidin-2-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



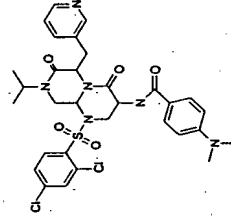
- 20 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 622.15$ (berechnet, monoisotop);
Meßwert $(M+H)^+$: 623.14

5 Beispiel 187

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

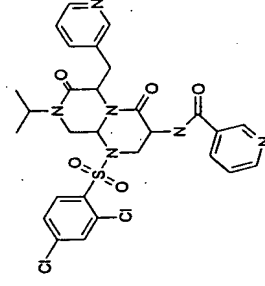


- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 672.17$ (berechnet, monoisotop);
Meßwert $(M+H)^+$: 673.18

15 Beispiel 188

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:



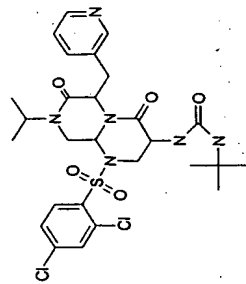
- 20 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 630.12 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 631.16

5 Beispiel 189

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



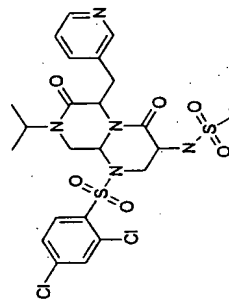
- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.17 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 625.1

15

Beispiel 190

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



20

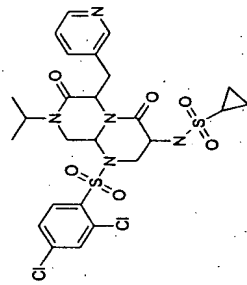
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 603.08 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 604.06

5 Beispiel 191

Cyclopropan-sulfonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



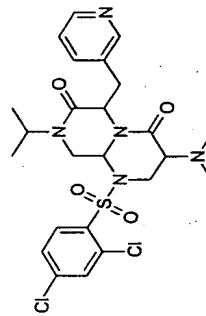
- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.09 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 630.09

15

Beispiel 192

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

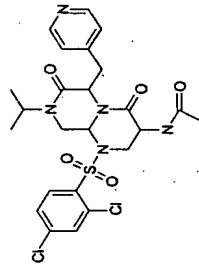


20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 553.13$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 554.08

5 Beispiel 193



a) 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von Fmoc-4-pyridyl-alanin. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 545.29$ (berechnet, monoisotop);

Meßwert $(M+H)^+$: 546.26

b) 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-4-yl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-

Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 323.22$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 324.22

c) 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-4-yl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 809.36$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 832.3

d) 2-Amino-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl]-ethyl-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-

Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-

ylmethoxycarbonylamino)-ethyl-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 543.31$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 544.4

e) (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl)-ethyl-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl]-ethyl-carbaminsäure benzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 751.22$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 752.19.

f) 1-[(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl)-ethyl-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 659.14$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 660.17

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 525.10$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 526.10

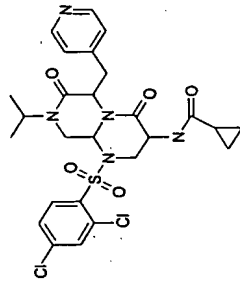
h) N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 567.11$ (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 568.13

Beispiel 194

Cyclopropanecarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

5 Struktur:



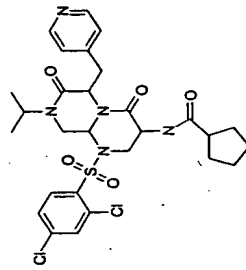
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 593.13 (berechnet, monoisotop);

10 Meßwert (M+H)⁺: 594.13

Beispiel 195

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

15 Struktur:



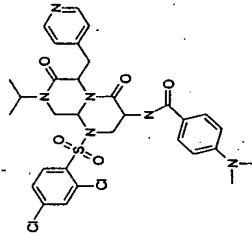
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 621.16 (berechnet, monoisotop);

20 Meßwert (M+H)⁺: 622.17

Beispiel 196

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

5 Struktur:



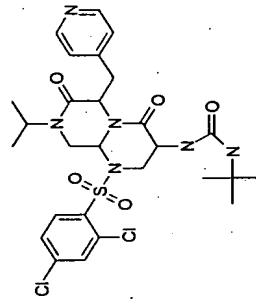
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 672.17 (berechnet, monoisotop);

10 Meßwert (M+H)⁺: 673.2

Beispiel 197

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

15 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

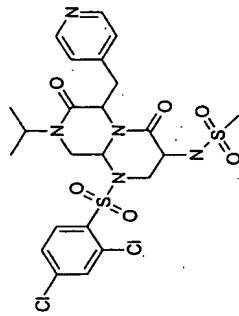
20

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.17 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 625.2

5 Beispiel 198

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl]-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

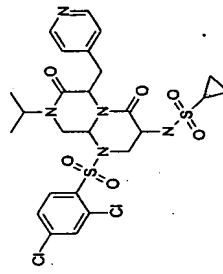


- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 603.08 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 604.08

15 Beispiel 199

Cyclopropane-sulfonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

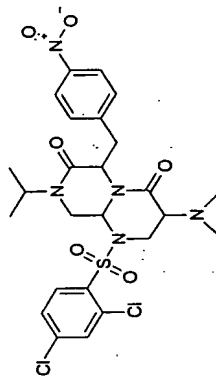


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

20

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.09 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 630.06

Beispiel 200



5

- a) 1-[1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl-ester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-nitro-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 589.28 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 590.3

10

- b) 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-(4-nitro-phenyl)-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl-ester.

15

- c) 1-[1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-(4-nitro-phenyl)-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 765.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 766.31

20

- d) {2-Amino-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester

25

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-carbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-

ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 587.68 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M-OBt): 542.

e) {2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von {2-Amino-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 795.21 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+Na)⁺: 818.21.

f) [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von {2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 703.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 704.1

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 525.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 526.10

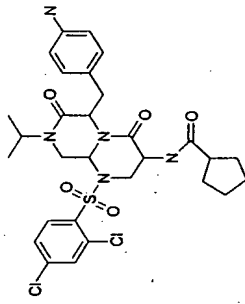
h) 1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Einer Lösung von 100 mg (0,17 mM) 3-Amino-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitrobenzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 5 mL Methanol wurden 0,15 mL Essigsäure und anschließend 0,15 mL Formaldehyd (37 % in H₂O) und 1 mL Natriumcyanoborhydrid (1M in THF) zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingeeengt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde es getrocknet (MgSO₄) und im

Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an 12 g SiO₂ chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Methanol, Gradient 0 - 5 % Methanol). Man erhielt 25 mg des Dimethylamins. Das Amin wurde mit 1 mL 1M-HCl in Ether behandelt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 35 mg Dimethylamin-HCl-Salz als weißen Feststoff. LC/MS MG = 597,12 (berechnet, monoisotop) Meßwert (M⁺H) = 598,12

Beispiel 201

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-amino-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurde analog Beispiel 31 zum

Cyclopentancarbonsäureamid umgesetzt. Diese wurde folgendermaßen weiter umgesetzt:

Einer Lösung von 50 mg (0,07 mM) Cyclopentancarbonsäure-[1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitrobenzyl)-4,7-dioxooctahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]amid (Beispiel 200) in 3 mL Ethanol wurden 71 mg (0,3 mM) Zinn(II)-chlorid

zugesetzt. Das Gemisch wurde im Mikrowellenofen 5 Minuten lang auf 100°C erwärmt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, durch Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt. Dann wurde er an 4 g SiO₂

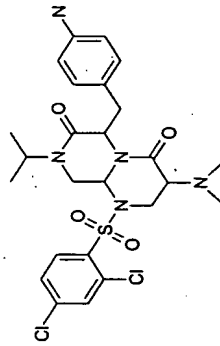
chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Heptan, Gradient 0 - 100 %

Essigsäureethylester). Man erhielt 25 mg des gewünschten Anilins als Öl. LC/MS MG

(berechnet, monoisotop) = 635,17 und der Meßwert (M⁺H) = 636,14.

Beispiel 202

6-(4-Amino-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



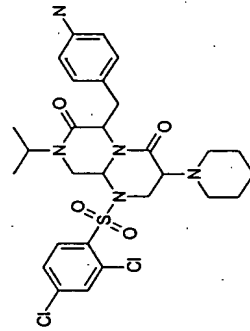
5

Beispiel 202 wurde analog zu Beispiel 201 reduziert ausgehend von Verbindung 1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 567.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 568.1

10

Beispiel 203

6-(4-Amino-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



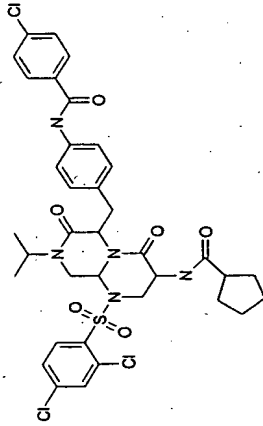
15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion zum entsprechenden Piperinderivat. Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe erfolgte wie in Beispiel 201 beschrieben. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 607.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 608.2

20

Beispiel 204

4-Chlor-N-{4-[3-(cyclopentancarbonyl-amino)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-6-ylmethyl]-phenyl}-benzamid



5

Einer Lösung von 25 mg (0,03 mM) [6-(4-Aminobenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 1 mL Dichlormethan wurden 5 mg (0,04 mM) Diisopropylethylamin und anschließend 7 mg (0,04 mM) 4-Chlorbenzoylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an 8 g SiO₂ chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Heptan, Gradient 0 - 100 % Essigsäureethylester). Man erhielt 28,5 mg Amid als Öl. Diese Verbindung wurde im nächsten Schritt direkt verwendet.

10

15

Eine Lösung von 28,5 mg (0,03 mM) des obengenannten Cbz-carbamats in 2 mL Acetonitril wurde bei 0°C mit 28 mg (0,14 mM) TMSI versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, im Vakuum eingeengt, mit Methanol verdünnt und durch eine SCX (5 g)-Patrone filtriert (Elution mit 5 mL Methanol und anschließend mit 15 mL 7N-Ammoniak in Methanol). Man erhielt 18 mg des gewünschten Amins als braunes Öl. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

20

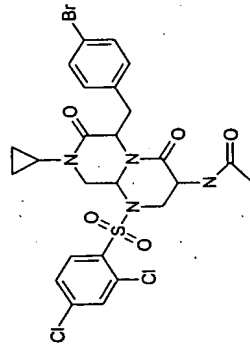
Einer Lösung von 18 mg (0,02 mM) der deblockierten Verbindung in 1 mL DCM wurden 3 mg (0,02 mM) DIEA und anschließend 2,7 mg (0,02 mM) Cyclopentylcarbonylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser

25

gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Dann wurde dieser an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Heptan, Gradient 0 - 100 % Essigsäureethylester). Man erhielt 11 mg des gewünschten Amids als $\text{ÖL}/\text{LC/MS}$ $\text{MG} = 773,16$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 774,12$

5

Beispiel 205



10 a) Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin

Eine Lösung von 2,36 g (12 mmol) 2-Bromacetaldehyd-diethylacetal und 4,94 g (86,6 mmol) Cyclopropylamin wurde in einem geschlossenen Gefäß für 2 h auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 75 mL Ether verdünnt und mit 5 % aq NaOH gewaschen, gefolgt von Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert ($130^\circ\text{C}/140^\circ\text{C}$). Es wurden 2,01 g der gewünschten Verbindung erhalten. $\text{LC/MS } \text{M}^+\text{H} = 173$.

15 b) [1-(Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-Brom-Phe-OH und Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin. Man erhält das gewünschte Produkt mit $\text{MG} = 629,19$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 643,16$

25 c) 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-(Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure

9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $\text{MG} = 398,12$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 399,11$

d) [1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit $\text{MG} = 840,27$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 863,23$

10

e) (2-Amino-1-(2-(4-brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $\text{MG} = 618,21$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 619,2$

15

f) [1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-(2-(4-brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $\text{MG} = 826,12$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 849,14$.

25

g) [6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit $\text{MG} = 734,04$ (berechnet, monoisotop); $\text{Meßwert } (\text{M}^+\text{H}) = 735,02$

30

h) 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.0 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 600.99

i) N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

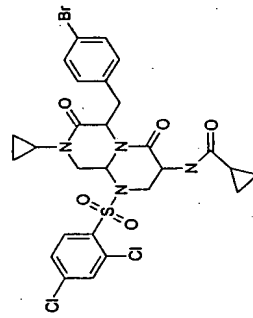
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642.01 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 643.02

15

Beispiel 206

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



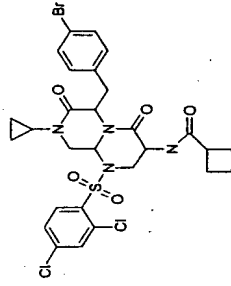
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 669.04

25

Beispiel 207

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

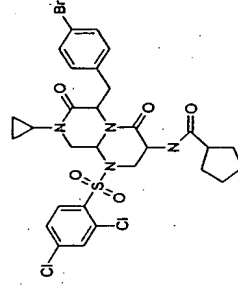
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 682.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 683.06

10

Beispiel 208

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

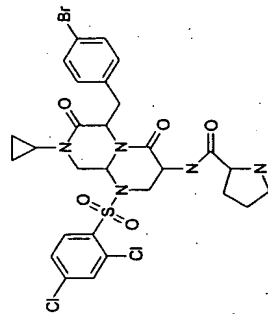
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 697.08

20

Beispiel 209

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



5

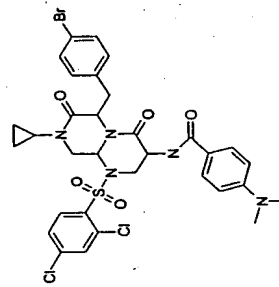
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 697.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 698.02

10

Beispiel 210

N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



15

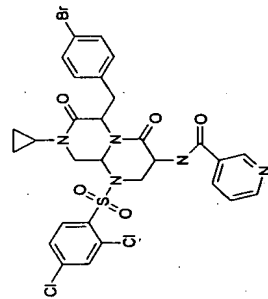
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 47 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 747.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 748.08

20

Beispiel 211

N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:



5

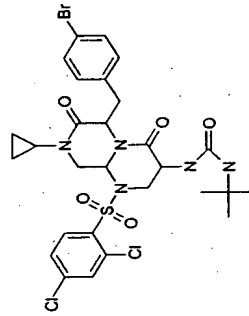
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 705.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 706.06

10

Beispiel 212

1-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-tert-butyl-harnstoff

Struktur:



15

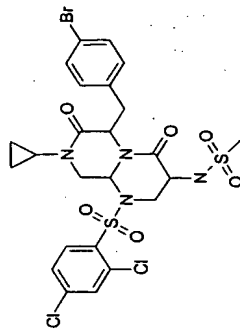
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 699.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 700.09

20

Beispiel 213

N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 677.98 (berechnet, monoisotop); Meßwert

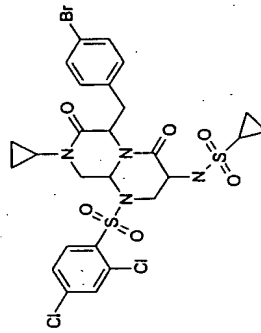
(M+H)⁺: 679.0

10

Beispiel 214

Cyclopropan-sulfonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 703.99 (berechnet, monoisotop); Meßwert

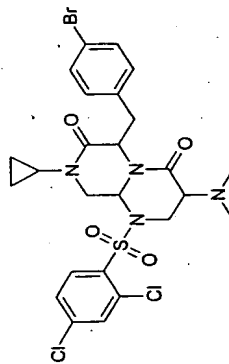
(M+H)⁺: 705.01

20

Beispiel 215

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert

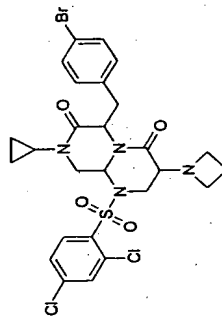
(M+H)⁺: 629.04

10

Beispiel 216

3-Azetidin-1-yl-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

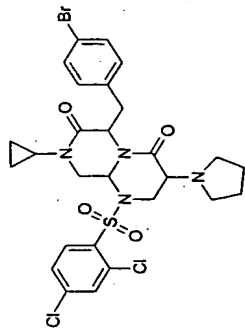
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert

(M+H)⁺: 637.1

Beispiel 217

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

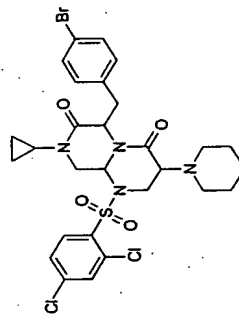
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert

10 $(M+H)^+$: 655.04

Beispiel 218

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

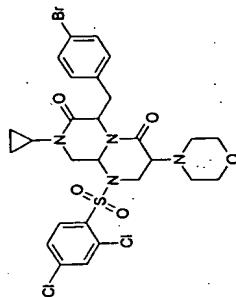
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert

20 $(M+H)^+$: 669.08

Beispiel 219

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

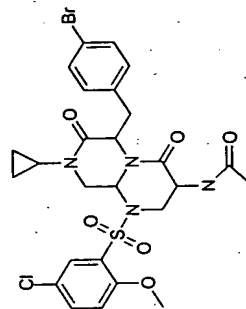


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert

$(M+H)^+$: 670.97

10

Beispiel 220

15 a) 1-[1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-2-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-(2-(4-brom-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl)-ethyl)-

carbinsäure-benzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 822.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 845.19

b) [6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbinsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbinsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 730.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 731.09

c) 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g (Methode B) ausgehend von von [6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbinsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 597.04

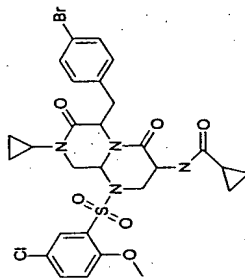
d) N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 639.11

Beispiel 221

Cyclopropan-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 664.08 (berechnet, monoisotop);

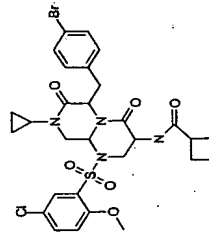
5 Meßwert (M+H)⁺: 665.13

Beispiel 222

Cyclobutan-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-

10 cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 678.09 (berechnet, monoisotop);

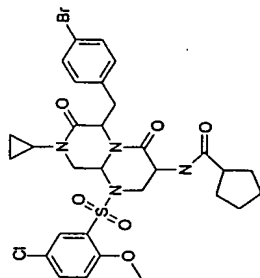
15 Meßwert (M+H)⁺: 679.15

Beispiel 223

Cyclopentan-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-

20 cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



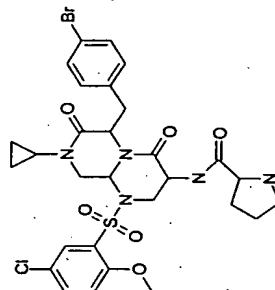
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692.11 (berechnet, monoisotop);

5 Meßwert (M+H)⁺: 693.16

Beispiel 224

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



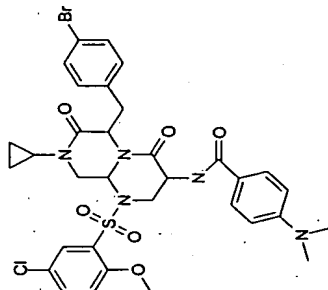
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 693.10 (berechnet, monoisotop);

15 Meßwert (M+H)⁺: 694.06

Beispiel 225

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 743.12 (berechnet, monoisotop);

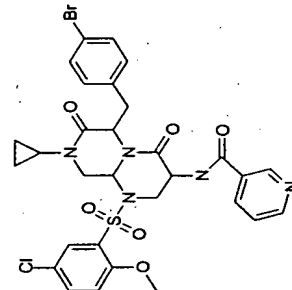
Meßwert (M+H)⁺: 744.17

10

Beispiel 226

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:



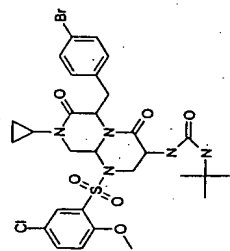
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 701.07 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 702.08

5 Beispiel 227

1-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-tert-butyl-harnstoff

Struktur:



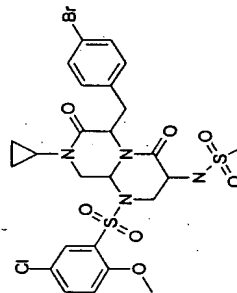
- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 695.12 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 696.17

15

Beispiel 228

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



20

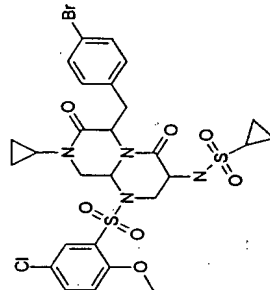
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 674.03 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 675.08

5 Beispiel 229

Cyclopropan-sulfonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



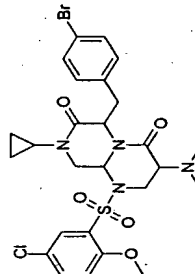
- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 700.04 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 701.1

15

Beispiel 230

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-dimethylamino- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



20

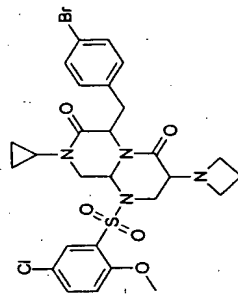
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 743.12$ (berechnet, monoisotop);
 Meßwert $(M+H)^+$: 744.17

Beispiel 231

5 3-Azetidin-1-yl-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

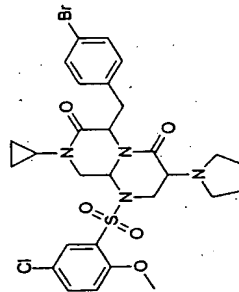


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 640.03$ (berechnet, monoisotop);
 Meßwert $(M+H)^+$: 641.0

15 Beispiel 232

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



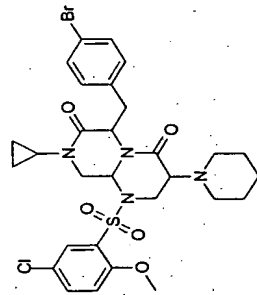
20 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-

4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 650.10$ (berechnet, monoisotop);
 Meßwert $(M+H)^+$: 651.07

5 Beispiel 233

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

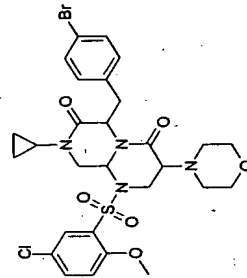


10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit $MG = 664.11$ (berechnet, monoisotop);
 Meßwert $(M+H)^+$: 665.12

Beispiel 234

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

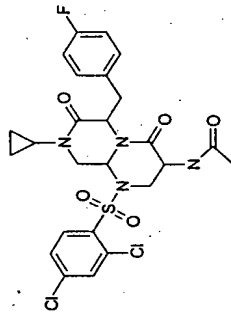


20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 666,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 667,02

5

Beispiel 235



10

a) [6-(4-Fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66a. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 690,10

15

b) 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66b) ausgehend von von [6-(4-Fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 540,08 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)⁺: 541,06

20

c) N-[6-(4-Fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-

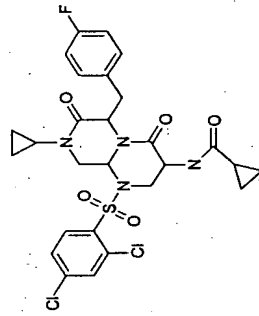
25

dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 582,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 583,10

5 Beispiel 236

Cyclopropancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



10

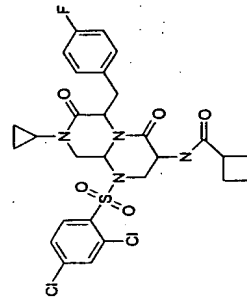
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 609,11

15

Beispiel 237

Cyclobutancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



20

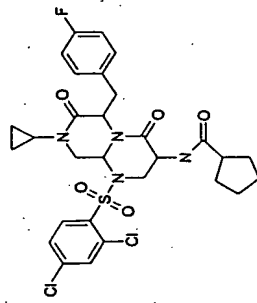
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 623.13

5

Beispiel 238

Cyclopentancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

10 Struktur:

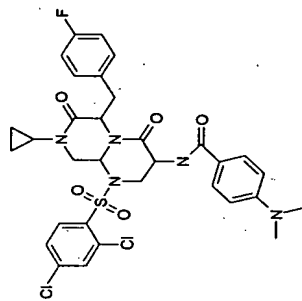


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 637.14

Beispiel 239

20 N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



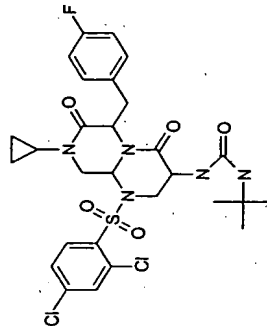
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 687.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 688.15

5

Beispiel 240

1-tert-Butyl-3-[8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 639.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 640.18

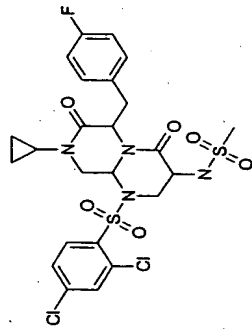
15

Beispiel 241

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

5



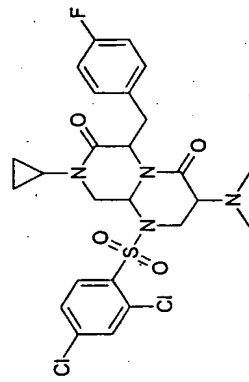
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 618.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert

10 (M+H)⁺ : 619.08

Beispiel 242

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-6-(4-fluor-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



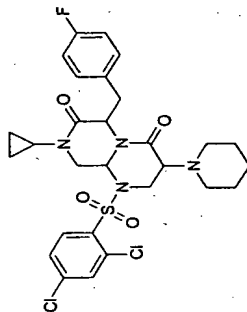
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 568.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert

20 (M+H)⁺ : 569.12

Beispiel 243

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

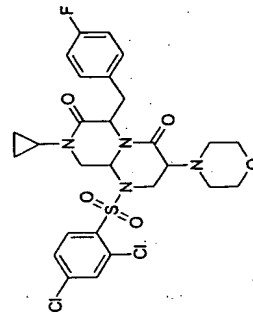


10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺ : 609.14

Beispiel 244

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

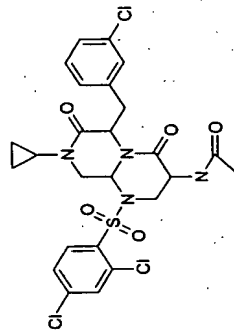


20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 611.1

5

Beispiel 245



10

a) [6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66a). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 690.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 691.0

15

b) 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66b) ausgehend von von [6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 556.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 557.04

20

g) N-[6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

25

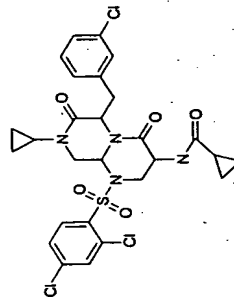
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-

dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 599.0

5 Beispiel 246

Cyclopropan-carbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



10

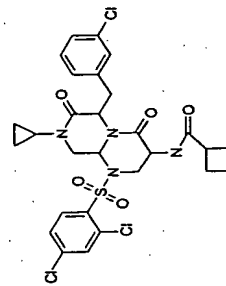
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 625.0

15

Beispiel 247

Cyclobutan-carbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



20

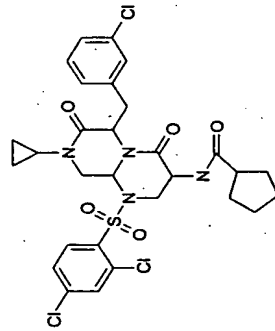
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 639.08

5 Beispiel 248

Cyclopentancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 652.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 653.0

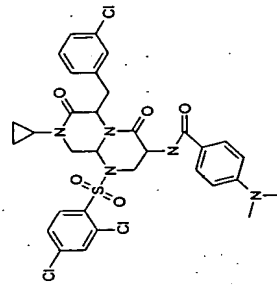
15

Beispiel 249

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

20



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 703.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert

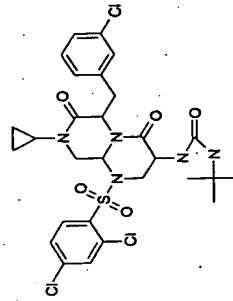
5 (M+H)⁺: 704.0

Beispiel 250

1-tert-Butyl-3-[6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-

- 10 dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

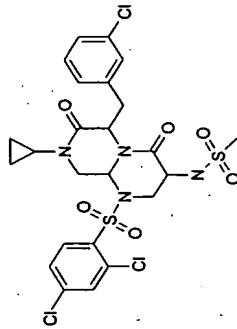


- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 655.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 656.11

Beispiel 251

- 20 N-[6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



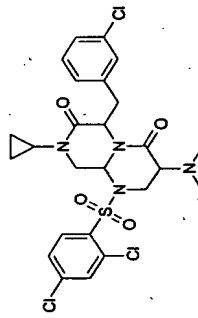
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

- 5 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 635.0

Beispiel 252

- 10 6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



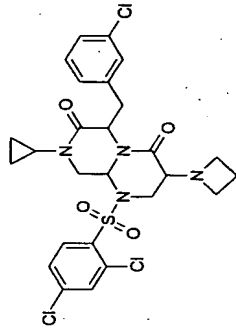
- 15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 585.1

Beispiel 253

- 20 3-Azetidin-1-yl-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



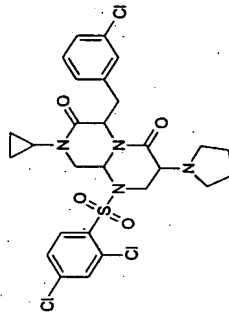
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

- 5 Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 597.07

Beispiel 254

- 10 6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



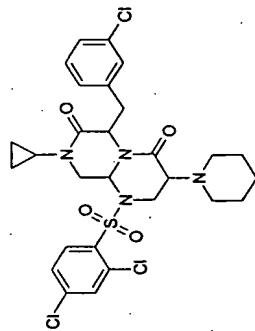
- 15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611.09

Beispiel 255

- 20 6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert

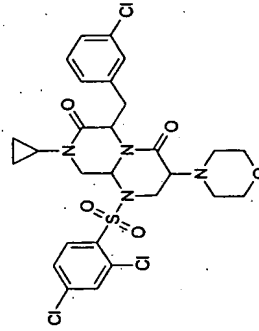
5 ($M+H$)⁺: 625.11

Beispiel 256

6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-morpholin-4-yl-

10 hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

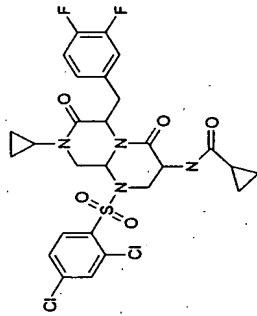
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert

15 ($M+H$)⁺: 627.09

Beispiel 257



5 a) [1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3,4-F-Phe-OH und Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 578.26 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 579.3

10

b) 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-

[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]-

carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG =

15 356.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 357.23

c) [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

20 Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-

(3,4-difluor-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid. Man erhält das

gewünschte Produkt mit MG = 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+Na$)⁺:

821.35

25 d) (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester Die Synthese erfolgte analog zu

Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-

diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-benzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 576.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 599.27

5 f) [1-(2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-(2-(3,4-difluor-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 807.18.

e) [6-(3,4-Difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-(cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 693.0

20 f) 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von von [6-(3,4-Difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 559.05

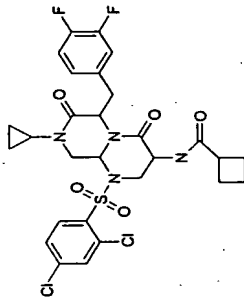
25 g) Cyclopropanecarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 627.18

Beispiel 258

Cyclobutancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

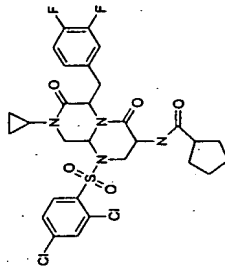


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 641.1

Beispiel 259

Cyclopentancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

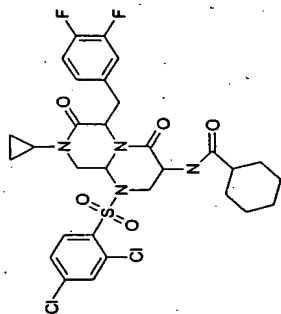


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 655.21

Beispiel 260

Cyclohexancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

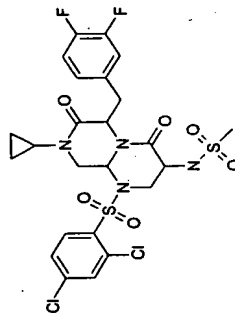
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 32 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 669.22

10

Beispiel 261

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



15

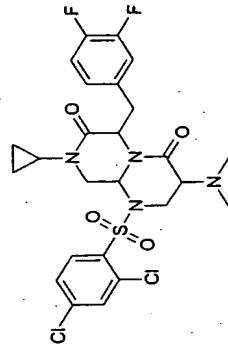
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 637.07

20

Beispiel 262

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

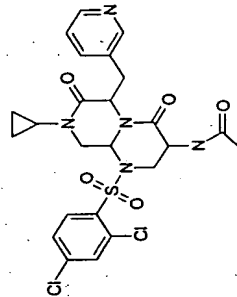
Struktur:



5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 587.10

10

Beispiel 263

15 a) {1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H- fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von Fmoc-PAL-OH und Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 543.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 544.21

20

b) 2-Amino-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-3-pyridin-3-yl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von {1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 321.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 322.20

5

c) [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-3-pyridin-3-yl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 821.35

10

d) (2-Amino-1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 541.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 542.30

15

e) [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 826.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 849.14.

25

f) [8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 657.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 658.11

30

g) 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von von [8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 523.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 524.09

5

h) N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

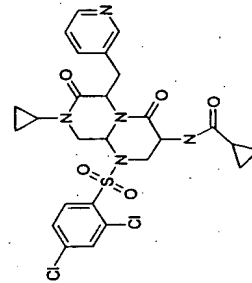
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 565.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 566.10

15

Beispiel 264

Cyclopropanecarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

20



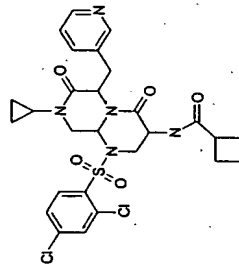
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 591.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 592.09

25

Beispiel 265

Cyclobutancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

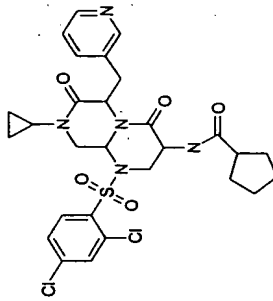
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 605.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 606.12

10

Beispiel 266

Cyclopentancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

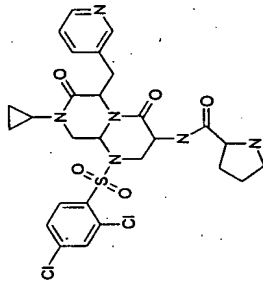
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 619.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 620.14

20

Beispiel 267

Pyrrolidin-2-carbonsäure[8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



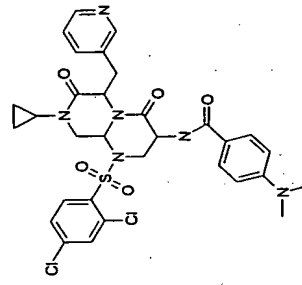
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 621.12

10

Beispiel 268

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



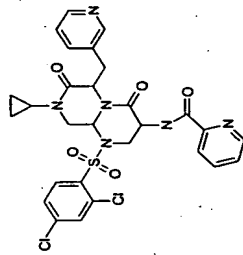
15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.15 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 671.16

5

Beispiel 269

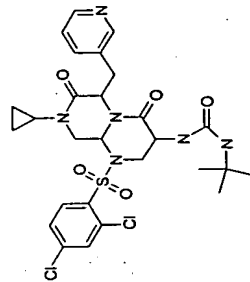
Pyridine-2-carbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 49 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 629.14

Beispiel 270

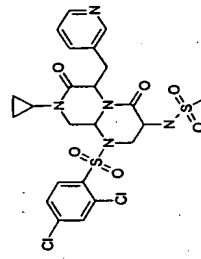
1-tert-Butyl-3-[8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.15 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 623.16

Beispiel 271

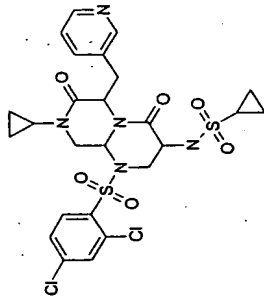
N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 601.06 (berechnet, monoisotop);
Meßwert (M+H)⁺: 602.06

Beispiel 272

Cyclopropan-sulfonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Struktur:



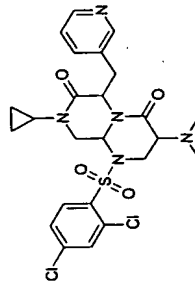
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 627.08 (berechnet, monoisotop);

5 Meßwert ($M+H$)⁺: 628.09

Beispiel 273

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

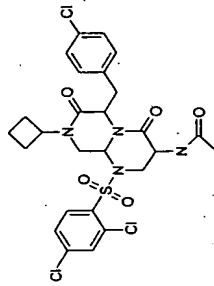
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 551.12 (berechnet, monoisotop);

15 Meßwert ($M+H$)⁺: 552.14

Beispiel 274



a) Cyclobutyl-(2,2-diethoxyethyl)-amin

Eine Lösung von 1,75 mL (11,65 mM) 1-Brom-2,2-diethoxyethan und 2 mL (23,3 mM)

5 Cyclobutylamin wurde in einem verschlossenen Gefäß über Nacht auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 40 % NaOH (in H₂O) versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 2,39 g Substanz als orange Flüssigkeit.

10 b) 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-N-cyclobutyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-propionamid

Eine Lösung von 1,0 g (2,37 mM) Fmoc-Phe(4-Cl)-OH und 489 mg (2,61 mM) des Amins Cyclobutyl-(2,2-diethoxyethyl)-amin wurde in 9,5 mL Dimethylformamid gelöst. Zu

dieser Lösung wurden 722 mg (2,61 mM) DMTMM zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde an 40 g SiO₂ chromatographiert (Elution mit EtOAc/Heptan, Gradient 10 - 70 %). Man erhielt 890 mg der Substanz als weißen Schaum.

15 LC/MS M⁺ = 591, Meßwert (M⁺Na) = 613 und M-OEt = 545 stimmten mit der

gewünschten Substanz überein. Eine Lösung von 890 mg (1,5 mM) der genannten

20 Substanz wurde in 7,5 mL Dimethylformamid gelöst und mit 0,8 mL Diethylamin versetzt.

Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und im

Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 12 g SiO₂

unterzogen (Elution mit MeOH in DCM, Gradient 1 - 10 %). Man erhielt 470 mg des

gewünschten Amins 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-N-cyclobutyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-

25 propionamid als farbloses Öl. LC/MS M⁺ = 368, Meßwert (M⁺Na) = 391 und M-OEt = 323

stimmten mit der Struktur überein.

c) [1-(2-(4-Chlorphenyl)-1-(cyclobutyl)-(2,2-diethoxyethyl)-carbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 2,5 g (10,5 mM) Z-Dap-OH in 21 mL 1N-NaOH wurde bis zur

Homogenität gerührt. Der Z-Dap-OH-Lösung wurde eine Lösung von 2,83 g (11,5 mM)

2,4-Dichlorphenylsulfonylchlorid in 29 mL Dioxan langsam zugesetzt. Dann wurde 2

Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Zitronensäure angesäuert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum

eingedunstet. Man erhielt 4,08 g des gewünschten Sulfonamids, das bei dem nachstehend

beschriebenen Verfahren ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Eine Lösung von 840

mg (2,28 mM) 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-N-cyclobutyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-

propionamid und 1,22 g (2,73 mM) des genannten Sulfonamids in 9 mL DMF wurden mit

755 mg (2,73 mM) DMETMM versetzt. Das Gemisch wurde 2 Tage lang bei

Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser und

Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und

im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 1,9 g Rohsubstanz als weißen Schaum. Der Rückstand

wurde einer Flash-Chromatographie an 40 g SiO₂ unterzogen (Elution mit EtOAc/Heptan,

Gradient 10 - 80 %). Man erhielt 1,09 g der gewünschten Substanz [1-(2-(4-Chlorphenyl)-

1-(cyclobutyl)-(2,2-diethoxyethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl]-2-(2,4-

dichlorbenzolsulfonyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester als weißen Feststoff.

LC/MS M⁺ = 798, Meßwert (M⁺Na) = 819 und M-OEt = 753 stimmen mit der Struktur

überein.

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Chlorphenyl)-1-(cyclobutyl)-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl]-2-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte

Produkt mit MG = 704,10 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)⁺: 705,1

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von von [6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 570,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 570,99

f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

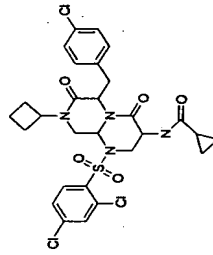
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612,08 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+H)⁺: 613,07

Beispiel 275

Cyclopropan-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

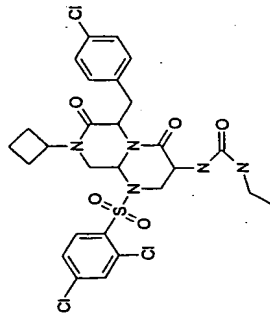


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 639,09

Beispiel 276

1-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-ethyl-harnstoff

Struktur:



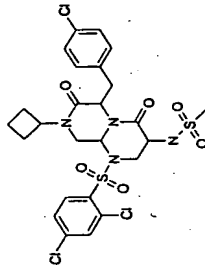
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 57 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert

5 (M+H)⁺: 642.09

Beispiel 277

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



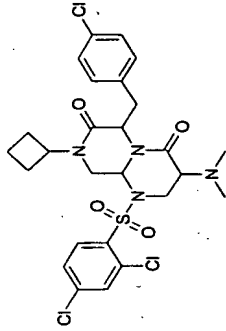
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 648.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert

15 (M+H)⁺: 649.15

Beispiel 278

6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

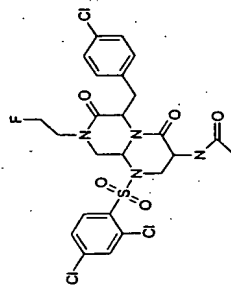
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert

5 (M+H)⁺: 599.07

Beispiel 279



10

a) (2,2-Dioxyethyl)-(2-fluorethyl)-amin

Eine Lösung von 3,1 mL (21,5 mM) 1-Amino-2,2-dioxyethan, 3,0 g (23,6 mM) 1-Brom-2-fluorethan und 5,56 g (43 mM) Diisopropylethylamin wurde 6 Stunden lang in einem verschlossenen Gefäß auf 100°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether verdünnt und mit 1N-NaOH und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Man erhielt 1,3 g Substanz als klare Flüssigkeit.

15

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-dioxy-ethyl)-N-(2-fluor-ethyl)-propionamid

20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274b). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 360.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 361.2

e) [1-({2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2-fluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl)-carbaminsäurebenzyl ester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274c). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 788.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 811.19

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2-fluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 697.04

15

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 562.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 563.03

f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

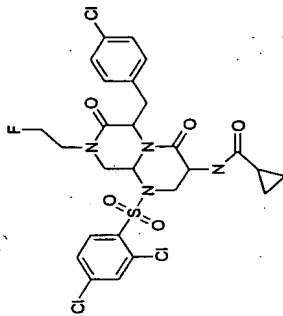
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 605.07

30

Beispiel 280

Cyclopropanecarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



5

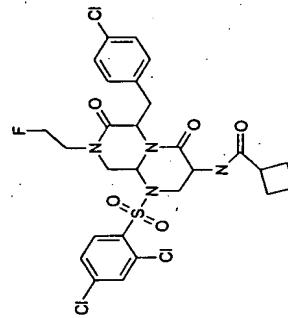
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 630.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 631.06

10

Beispiel 281

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-

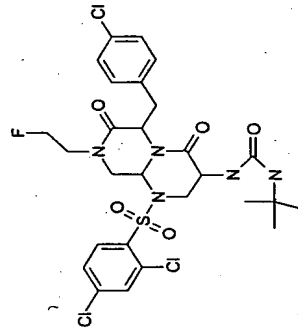
dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 644.08 (berechnet, monoisotop);

Meßwert (M+H)⁺: 645.11

5 Beispiel 282

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



- 10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 661.11 (berechnet, monoisotop);

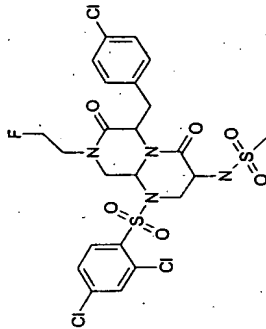
Meßwert (M+H)⁺: 662.1

15

Beispiel 283

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.02 (berechnet, monoisotop);

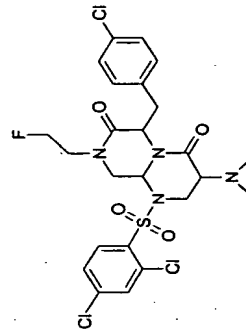
5 Meßwert (M+H)⁺: 641.03

Beispiel 284

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-(2-fluor-ethyl)-

10 hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

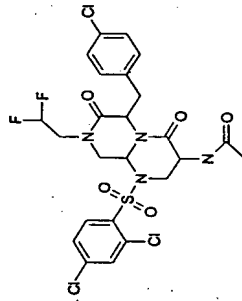
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 590.07 (berechnet, monoisotop);

15 Meßwert (M+H)⁺: 591.04

Beispiel 285



5 a) (2,2-Diethoxyethyl)-(2,2-difluorethyl)-amin

Eine Lösung von 3 g (22,5 mM) 1-Amino-2,2-diethoxyethan, 3,1 g (24,8 mM) Di-fluoracetaldehydethylhemiacetal und 1 Peller NaOH-Feststoff in 44 mL Toluol wurde 1,5 Stunden lang in einem Dean-Stark-Abscheider auf 120°C erwärmt. Das Gemisch wurde stehengelassen, bis es auf Raumtemperatur abgekühlt war und wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 80 mL Methanol verdünnt und mit 3,4 g (90 mM) Natriumborhydrid in kleinen Mengen versetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, im Vakuum eingeeengt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 3,7 g Rohsubstanz als farbloses Öl. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 40 g SiO₂ unterzogen (Elution mit DCM/MeOH, Gradient 1 - 8 %). Man erhielt 3,1 g des gewünschten Amins als farbloses Öl.

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-(2,2-difluor-ethyl)-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274b). Man erhält das gewünschte Produkt mit

20 MG = 378.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 379.18

c) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2-difluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274c). Man erhält das gewünschte Produkt mit

25 MG = 806.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+Na)⁺: 829.11

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2-difluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 714.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 715.02

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 580.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 580.99

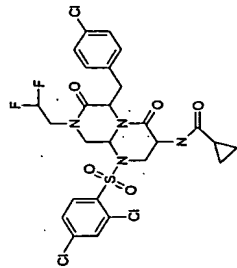
f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 623.03

Beispiel 286

25 Cyclopropan-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

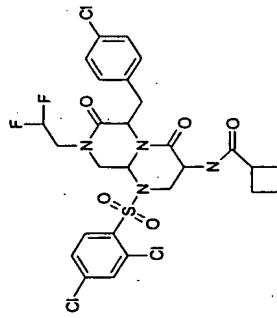
Struktur:



- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 648.06 (berechnet, monoisotop);
 5 Meßwert (M+H)⁺: 649.04

Beispiel 287

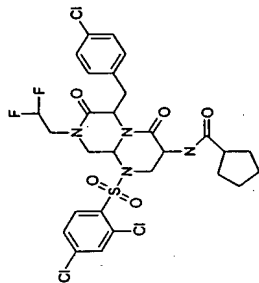
- Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.07 (berechnet, monoisotop);
 15 Meßwert (M+H)⁺: 663.06

Beispiel 288

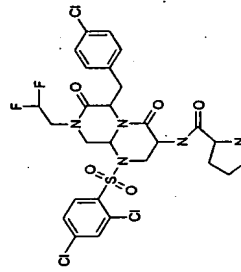
- Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.09 (berechnet, monoisotop);
 5 Meßwert (M+H)⁺: 677.07

10 Beispiel 289

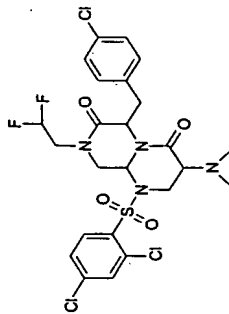
- Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



- Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 677.08 (berechnet, monoisotop);
 15 Meßwert (M+H)⁺: 678.08

Beispiel 290

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



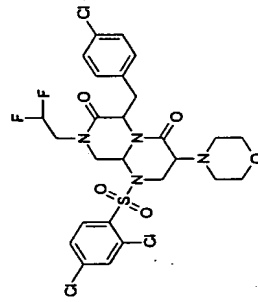
5

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 609.05

10

Beispiel 291

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

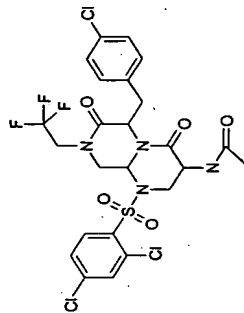


15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 650.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 651.07

20

Beispiel 292



5

a) (2,2-Diethoxyethyl)-(2,2,2-trifluorethyl)-amin

Eine Lösung von 1 g (7,5 mM) 1-Amino-2,2-diethoxyethan, 1,26 g (7,9 mM) Tri-fluoracetaldehydethylether und 1 Pellet NaOH in 15 mL Toluol wurde 3 Stunden lang in einem Dean-Stark-Abscheider auf 110°C erwärmt. Das Gemisch wurde weitere 3 Stunden lang auf 125°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde stehengelassen, bis es auf Raumtemperatur abgekühlt war und wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 25 mL Methanol verdünnt und mit 1,13 g (30 mM) Natriumborhydrid versetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 70°C erwärmt und über Nacht gerührt, im Vakuum eingeeengt und zwischen Wasser und Essigsäureethylester aufgeteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 740 mg des gewünschten Amins als klares Öl.

10

15

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274b). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 378.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 379.18

20

c) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2,2-trifluor-ethyl)-carbamoyl]-ethyl}carbamoyl]-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274c). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 806.15 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+Na)⁺: 829.11

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2,2-trifluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 732.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 732.12

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

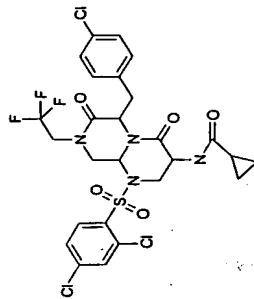
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 599.06

f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 641.06

Beispiel 293

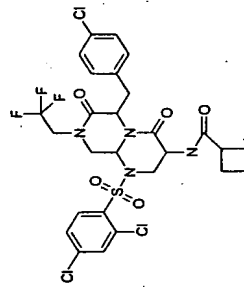
Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 666.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 667.07

Beispiel 294

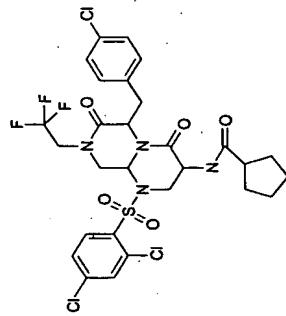
Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 680.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 681.02

Beispiel 295

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

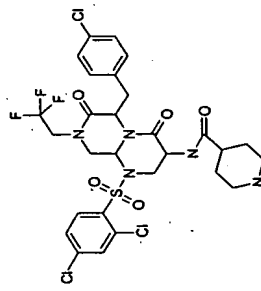


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzoyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 694,08 (berechnet, monoisotop);

5 Meßwert (M+H)⁺: 695.10

Beispiel 296

Piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzoyl)-4,7- dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



10

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 37 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzoyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 709,09 (berechnet, monoisotop);

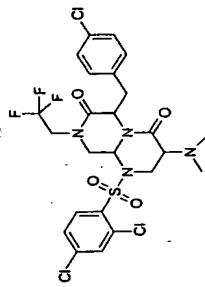
Meßwert (M+H)⁺: 710.09

15

Beispiel 297

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzoyl)-3-dimethylamino-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20

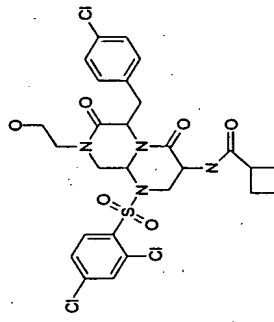


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzoyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626,05 (berechnet, monoisotop);

5 Meßwert (M+H)⁺: 627,05

Beispiel 298

10



a) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzoyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

15 Eine Lösung von 3,13 g (3,96 mM) [1-{2-(4-Chlorphenyl)-1-[(2,2-diethoxyethyl)-(2-fluorethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlorbenzoylsulfonyl-amino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 20 mL Ameisensäure wurde auf 60°C erwärmt und 6 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, mit EtOAc verdünnt und mit 1N-NaHCO₃ und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Diese Rohsubstanz wurde einer Flash-Chromatographie an 120 g SiO₂ unterzogen (Elution mit EtOAc/Heptan, Gradient 50 - 100 %). Man erhielt 350 mg der Substanz [6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-

20

dichlorbenzolsulfonyl)-8-(2-fluorethyl)-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Bei einer weiteren Elution der Säule erhielt man 980 mg der dem [6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-(2-hydroxyethyl)-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester-Nebenprodukt entsprechenden Verbindung. Das bei der LC/MS erwartete, monoisotope MG = 694 und der Meßwert (M^+H) = 695 stimmen mit der Struktur überein.

b) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

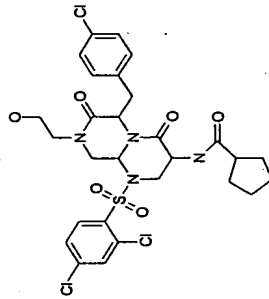
10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-4,7-dioxooctahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 561.03

15 c) Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-4,7-dioxooctahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 643.11

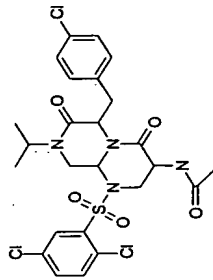
Beispiel 299

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-4,7-dioxooctahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 656.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H$)⁺: 657.12

Beispiel 300



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-propionsäure
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,5-Dichlor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 446.01 (berechnet, monoisotop); Meßwert ($M+H-CO_2$)⁺: 403.00.

a) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,5-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,6-dichlor-benzolsulfonyl-amino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784,186 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M-CO₂+H)⁺: 741,10

- b) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2,5-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 693,05

- d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

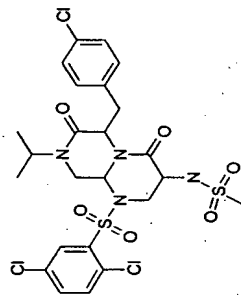
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 559,10

- e) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 601,13.

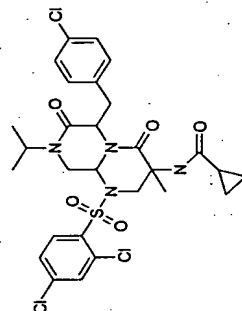
Beispiel 301

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636,04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 637,02.

Beispiel 302



- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure-methylester:

250 mg (2,1 mmol) 2-Amino-3-methylhydroxypropionsäure werden in 9 mL wasserfreiem MeOH gelöst. Die Reaktionslösung wird im Eisbad gekühlt und es werden langsam 0,153 mL (2,1 mmol) SOCl₂ zugegeben. Man läßt die Lösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktionslösung wird im

Vakuum aufkonzentriert und anschließend mit 1 mL EtOAc und 5 mL gesättigter NaHCO₃ (wässrig) versetzt, gefolgt von 0,285 mL (1,995 mmol) Benzylchlorformiat. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 mL of EtOAc zugegeben, die organische Phase abgetrennt und 2 mit je 1 mL 1N HCl (aq) und 2 mit je 2 mL einer gesättigten NaHCO₃ (aq) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

im Vakuum aufkonzentriert. Die Aufreinigung erfolgte mittels Chromatographie (40g SiO_2 , Eluent MeOH/DCM (Gradient 0-10%). Man erhält das gewünschte Produkt als farblooses Öl (0.130 g) mit $\text{MW}=267$ (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(\text{M}+\text{H})^+$ 290.

5 b) 2-Benzylloxycarbonylamino-2-methyl-3-oxo-propionsäure methylester:

Zu einer Lösung von 56 mg (0.21 mmol) 2-Benzylloxycarbonylamino-3-hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester in 1 mL DCM, wird langsam eine Lösung aus 97.7 mg (0.23 mmol) Dess Martin Periododinan Reagenz (Aldrich) in 1 mL DCM zuge tropft, anschließend läßt man 30 min bei Raumtemperatur rühren. Danach wird die Lösung mit 5 mL Diethylether und einer Mischung aus 4 mL gesättigter NaHCO_3 und 0.36 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Es wird 15 min gerührt bis sich der Feststoff aufgelöst hat, dann wird die Etherphase mit gesättigter NaHCO_3 und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an 4 g SiO_2 mit EtOAc/Heptan (Gradient 0-50%) gereinigt. Es werden 40 mg des gewünschten Aldehyds erhalten.

c) 3-Allylamino-2-benzylloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester:

Zu einer Lösung von 0.874 g (3.3 mmol) 2-Benzylloxycarbonylamino-2-methyl-3-oxo-propionsäuremethylester in 15 mL DCM, werden 1.237 mL (16.5 mmol) Allylamin und 0.9 g (7.48 mmol) MgSO_4 zugegeben. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktion abfiltriert und im Vakuum aufkonzentriert. Zu dem Rohprodukt werden 50 mL wasserfreies MeOH , 6 mL of NaCNBH_3 (1.0M in THF) 1.8 mL Essigsäure gegeben. Diese Mischung wird 2h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert, anschließend wird sie mit EtOAc und Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt chromatographisch (25 g SiO_2 , Eluent MeOH/DCM (Gradient 0-10%). Es werden 1.035 g des gewünschten Produktes als Öl erhalten. $\text{MW}=306$ (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(\text{M}+\text{H})^+$ 307.

d) 3-Amino-2-benzylloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester:

Eine Lösung aus 0.22 g (1.42 mmol) N,N -Dimethylbarbitursäure, 0.02 g (0.017 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1.5 mL DCM and 0.145 g (0.47 mmol) 3-Allylamino-2-benzylloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester wird für 2 h auf 35 °C erwärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum aufkonzentriert, dann mit 20 mL Diethylether versetzt und 3 mal mit je 20 mL gesättigter Na_2CO_3 gewaschen. Durch tropfenweise Zugabe von 4N HCl wird ein pH-Wert von 2 eingestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 2 mL EtOAc extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 0.105 g des gewünschten Produktes erhalten. MW (berechnet, monoisotop)= 266, Meßwert: $(\text{M}+\text{H})^+$ 267.

e) 2-Benzylloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methyl-propionsäuremethylester:

0.103 g (0.341 mmol) 3-Amino-2-benzylloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester, 0.109 g (0.443 mmol) 2,4 Dichlorbenzolsulfonylchlorid and 0.237 mL (1.36 mmol) DIEA werden in 2 mL DCM gelöst. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 2 mL werden zur Reaktionslösung gegeben, anschließend die organische Phase abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an 4 g SiO_2 , EtOAc/DCM als Eluent (Gradient of 0-40%) gereinigt. Es werden 0.081 g des gewünschten Produktes als Öl erhalten. $\text{MW}=474$ (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(\text{M}+\text{H})^+$ 475.

f) 2-Benzylloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methyl-propionsäure:

0.08 g (0.168 mmol) 2-Benzylloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl amino)-2-methyl-propionsäuremethylester, 0.093 g (0.674 mmol) Kaliumcarbonat werden in einer Mischung aus 4.5 mL MeOH und 0.5 mL Wasser 90 min gerührt. Anschließend werden 3 mL gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben und 2h bei 60°C gerührt. Es werden 0.5 mL Wasser, gefolgt von 4N HCl (aq) zugegeben bis ein pH-Wert von 2 erreicht wird. Die Lösung wird 3 mal mit je 10 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Es werden 68 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW = 460 (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(M+H)^+ 461$.

5 g) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-1-methyl-ethyl-carbaminsäurebenzylester:

Zu einer Lösung von 68 mg (0.15 mmol) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methyl-propionsäure in 3 mL of DMF werden 52.6 mg (0.15 mmol) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl propionamide und 41 mg 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5] triazine-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid xH_2O (DMTMM) gegeben. Diese Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 10 mL Diethylether zugeben, die organische Phase abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an 4g SiO_2 (Eluents MeOH/DCM, Gradient 0-1%) gereinigt. Es werden 83 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW = 798 (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(M+H)^+ 799$.

h) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester:

20 Eine Lösung von 80 mg (0.1 mmol) [1-(2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl)-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-1-methyl-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 1.5 mL $HCOOH$ (99%) wird 24 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (4 g SiO_2 , Eluent EtOAc/Heptan (Gradient 0-50%)). Es werden 30 mg des gewünschten Produktes als weißer Feststoff erhalten. MW (berechnet, monoisotop) = 706, Meßwert: $(M+H)^+ 707$

i) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion:

30 Eine Lösung von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 2 mL Acetonitril wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 0.05 mL (0.35 mmol)

TMSI versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum aufkonzentriert. In 1 mL MeOH gelöst und auf eine SCX 1 g Säule gegeben, Verunreinigung werden mit 5 mL MeOH heruntergewaschen, gefolgt von 5 mL 2N NH_3 in MeOH zum eluieren des Produktes. Nach Aufkonzentration im Vakuum werden 15 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW (berechnet, monoisotop) = 572, Meßwert: $(M+H)^+ 573$.

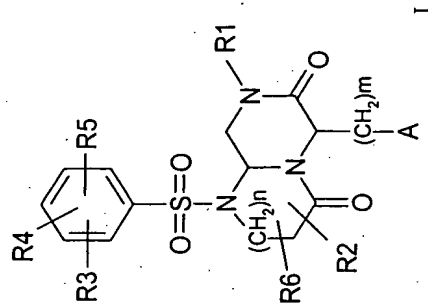
Cyclopropanecarbonsäure [1-benzolsulfonyl-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-3-methyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid:

10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+ 641$

Patentansprüche:

DEAV 2003/0072

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

20 n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1

R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkylen-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkylen-R9, Alkylen-R9, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus, wobei die Alkylengruppen mit F substituiert sein könne;

10

R8, R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₂-C₆)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

15

R2

NH₂, NO₂, N(R13)(R14), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R12, NR11-SO₂-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C₁-C₆-Alkyl)N⁺(C₁-C₄-Alkyl)₃;

20

R3, R4, R5

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

25

30

R6

H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkyl;

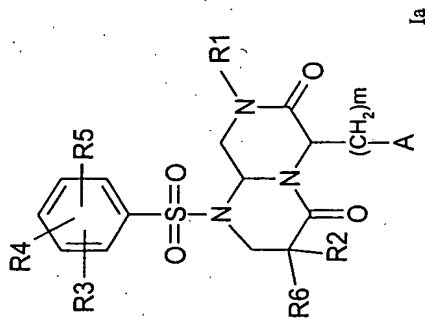
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₆-C₈)-Alkyl, O-(C₆-C₈)-Alkyl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

5

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin

10 I die Struktur Ia besitzt



Ia

15 worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R1)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

20

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5 R1

R8, (C₁-C₆)-Alkyl, R8, (C₂-C₆)-Alkyl, R9, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkyl, R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkyl, R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkyl, R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkyl, R8, (C=O)-NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkyl, R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkyl, R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, R8, COO-(C₂-C₆)-Alkyl, R9, Alkyl, R9, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

10

R8, R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R1)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

15

20 R2

NH₂, NO₂, N(R13)(R14), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R12, NR11-SO₂-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C₁-C₆-Alkyl)N'(C₁-C₄-Alkyl));

25

R3, R4, R5

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Aryl, O-Aryl (C₆-C₈)-Alkyl, O-(C₆-C₈)-Alkyl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

30

R6 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

5

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₁₅)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

20

m l;

R₁ R₈, (C₁-C₆)-Alkyl-R₈, (C₂-C₆)-Alkyl-R₉, (SO₂)-R₈, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkyl-R₈, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkyl-R₉, (C=O)-R₈, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkyl-R₈, (C=O)-NH-R₈, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkyl-R₉, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkyl-R₈, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkyl-R₉, COO-R₈, COO-(C₁-C₆)-Alkyl-R₈, COO-(C₂-C₆)-Alkyl-R₉, Alkyl-R₉, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus;

25

30

R₈, R₉ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach

substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5

R₂ NH₂, NO₂, N(R₁₃)(R₁₄), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R₁₂, NR₁₁-SO₂-R₁₂, N(CO)R₁₁, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR₁₁, N(C₁-C₆-Alkyl)N⁺(C₁-C₄-Alkyl)₃;

10

R₃ H

15 R₄, R₅ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₆ H;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

25

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₁₅)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

30

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

m 1;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-R₈;5 R₈, R₉ unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, CF₃;

R2 NH₂, NO₂, CN, N(R13)(R14), NH-SO₂-CH₃, NH-SO₂-R12, NR11-SO₂-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C₁-C₆-Alkyl)N⁺(C₁-C₆-Alkyl);

R3 H

15 R4 F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;R5 H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

25 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

30 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Statine.

5 9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren,

10 ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonist, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β -Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

25 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

30 11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

5

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugtieren.

10

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

15

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

20

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Metabolischen Syndroms.

25

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von weiblichen und männlichen Sexualstörungen.

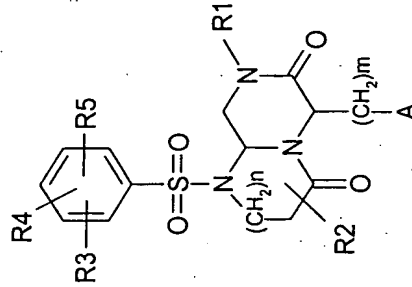
30

Stickstoff substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



15

I

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.